

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53513 B1**
- (43) Date de publication : **31.10.2023**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/13; A61K 31/445;
A61P 25/28; A61K 9/20;
A61K 9/00**
-
- (21) N° Dépôt : **53513**
- (22) Date de Dépôt : **29.05.2020**
- (30) Données de Priorité : **31.05.2019 PT 2019115557**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2020/055137 29.05.2020**
- (71) Demandeur(s) : **Tecnimede, Sociedade Técnico-Medicinal, SA, Rua da Tapada Grande N°2
Abrunheira 2710-089 Sintra (PT)**
- (72) Inventeur(s) : **PARDAL FILIPE, Augusto Eugénio ; SILVA SERRA, João Pedro ; OLIVEIRA
MACHUCO ESTEVENS, Maria Catarina ; SILVA MARQUES DA COSTA, Ricardo
Manuel**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 20732664.6
-
- (54) Titre : **COMBINAISON À DOSE FIXE ET À LIBÉRATION IMMÉDIATE DE MÉMANTINE
ET DE DONÉPÉZIL**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique combinée à dose fixe et à libération immédiate comprenant les ingrédients pharmaceutiques actifs de la mémantine et du donépézil pour le traitement de la maladie d'Alzheimer modérée à grave.

5

Revendications

- 10 1. Une composition pharmaceutique de combinaison à dose fixe orale et à libération immédiate, destinée à être utilisée dans le traitement ou la thérapie de la maladie d'Alzheimer modérée à grave, comprenant :
- 15 de 4,16 mg à 20 mg de Mémantine ou un sel pharmaceutiquement acceptable ; et de 4,56 mg à 10 mg de Donépézil ou un sel pharmaceutiquement acceptable ; dans lequel la Mémantine ou le sel pharmaceutiquement acceptable et le Donépézil ou le sel pharmaceutiquement acceptable sont les seules substances actives ;
- 20 45,0% en poids à 60,0% en poids de mannitol ; dans laquelle la composition pharmaceutique n'a pas de lactose ; et moins de 1,0% en poids de sucres réducteurs par rapport au poids total de la composition.
- 25 2. La composition destinée à être utilisée selon la revendication précédente comprenant de 45,0% en poids à 55,0% en poids de mannitol.
- 30 3. La composition destinée à être utilisée selon les revendications précédentes comprenant moins de 0,6% en poids de sucres réducteurs par rapport au poids total de la composition, préférablement moins de 0,4% en poids.
- 35 4. La composition destinée à être utilisée selon les revendications précédentes comprenant moins de 0,3% en poids de sucres réducteurs.
- 40 5. La composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable pour la Mémantine est le chlorhydrate de mémantine, préférablement en quantités situées entre 5 mg à 20 mg par dose.
- 45 6. La composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable pour le Donépézil est le chlorhydrate de Donépézil, préférablement en quantités situées entre 5 mg à 10 mg par dose.
- 50 7. La composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant moins de 2,5% en poids d'Adduit de Mémantine-Lactose (MLA) par rapport au poids de Mémantine, préférablement moins de 1,4% en poids, plus préférablement moins de 1,0% en poids
- 55 8. La composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant également :
- un ou plusieurs désintégrant(s) ;
un ou plusieurs liant(s) ;
un ou plusieurs diluant(s) ;
un ou plusieurs lubrifiant(s) ;
facultativement, un ou plusieurs agent(s) de glissement ;
autres excipient(s) pharmaceutiquement acceptables.

5

9. La composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend

10 un ou plusieurs désintégrant(s) choisi(s) parmi une liste consistant en : amidon, carboxyméthylcellulose (carmellose), carboxyméthylcellulose réticulée (croscarmellose), glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose faiblement substituée (L-HPC), carboxyméthylamidon, polyvinylpyrrolidone, crospovidone, et des mélanges de ceux-ci ;

15 un ou plusieurs liant(s), choisi(s) parmi une liste consistant en : hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropylcellulose faiblement substituée (L-HPC), hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC), méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, éthylcellulose, polyéthylène glycol, maltodextrine, amidon prégélatinisé, polyméthacrylates, alginate de sodium, polyvinylpyrrolidone (polyvidone), copolymère vinylpyrrolidone/acétate de vinyle (copovidone), et des mélanges de ceux-ci ;

20 un ou plusieurs diluant(s) choisi(s) à partir d'une liste consistant en : cellulose microcristalline (MCC), cellulose microcristalline silicifiée (SMCC), sorbitol, lactitol, xylitol, isomalt, dextrine, et des mélanges de ceux-ci ; préférablement la cellulose microcristalline ;

25 un ou plusieurs lubrifiant(s) choisi(s) parmi une liste consistant en : stéarate de magnésium, stéarate de calcium, stéarate de sodium, acide stéarique, béhénate de glycéryle de sodium, stéarylfumarate de sodium, et des mélanges de ceux-ci.

30 10. La composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition peut être obtenue par granulation humide

11. Un procédé de production d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comprenant les étapes de :

35 préparer un mélange homogène comprenant

40 du Donépézil ou un sel pharmaceutiquement acceptable, en particulier du chlorhydrate de Donépézil, de la Mémantine ou un sel pharmaceutiquement acceptable, en particulier du chlorhydrate de Mémantine, 45,0% en poids à 60,0% en poids de mannitol ;

un ou plusieurs désintégrant(s), un ou plusieurs liant(s), et un ou plusieurs diluant(s);

45 obtenir des granulés à travers la granulation humide ;
sécher les granulés humides et tamiser ;
mélanger les granulés avec un ou plusieurs lubrifiant(s) ;
compresser le mélange final en comprimé ;
facultativement revêtir le comprimé d'une pellicule.