

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②

N° 79 30202

⑤4 Nouveaux comprimés à délitescence colique, ainsi que leur procédé de préparation.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 9/58.

②② Date de dépôt..... 10 décembre 1979.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 25 du 19-6-1981.

⑦① Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi des sociétés commerciales, résidant en France.

⑦② Invention de : Paul Zeitoun et Patrick Brisard.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Michel Niel, Roussel-Ucalf,
102, route de Noisy, 93230 Romanville.

La présente invention concerne de nouveaux comprimés à délitescence colique, ainsi que leur procédé de préparation.

On entend par comprimés à délitescence colique, des comprimés dont le noyau renfermant le principe actif est
5 désintégré spécifiquement au niveau du colon.

On connaît déjà, par le brevet français 1 591 602 des formes de dosage pharmaceutique pour l'administration orale, dans lesquelles le principe actif demeure sensiblement protégé des sucs digestifs de l'estomac et de l'intestin
10 grêle, et est libéré pratiquement en totalité dans le colon. Dans ces formes de dosage pharmaceutique, le principe actif est finement divisé, et entouré d'une résine.

Ces formes possèdent un certain nombre d'inconvénients. La durée du transit gastro-intestinal est très variable d'un individu à l'autre et selon l'importance des repas, elle peut aller d'une douzaine d'heures à plus de vingt-quatre heures. Etant donné que la dissolution de la résine recouvrant le principe actif est proportionnelle au temps, une libération de celui-ci au niveau du colon est assez aléatoire. De plus
20 l'enrobage du principe actif est difficilement homogène.

On a donc essayé de trouver un mécanisme autre qu'une simple dissolution, qui permette d'obtenir une spécificité totale de libération du principe actif au niveau du colon.

Il est connu que le tube digestif de l'homme est dé-
25 pourvu des enzymes spécifiques permettant la digestion de la cellulose; par contre, les bactéries existant au niveau du colon humain ont la faculté de digérer la cellulose.

La présente invention, à la réalisation de laquelle ont participé Messieurs Paul ZEITOUN et Patrick BRISARD a
30 ainsi pour objet de nouveaux comprimés à délitescence colique, caractérisés en ce qu'ils sont constitués d'un noyau renfermant le principe actif, recouvert successivement :

- a) d'une première couche d'enrobage composée d'un produit filmogène inaltérable en milieu neutre ou alcalin et de
35 cellulose microcristalline et,
- b) d'une deuxième couche d'enrobage composée d'un agent d'enrobage entérique.

Le produit filmogène inaltérable en milieu neutre ou alcalin peut être, par exemple l'éthyl cellulose.

40 La cellulose microcristalline est par exemple celle

commercialisée sous le nom de Rehocel (Rettenmaier), Avicel PH (American Viscose Division), Avicel RC (Lehmann et Voss) ou Lintenspuver LH 330 (Rettnmaier).

L'agent d'enrobage entérique peut être, par exemple, l'acétylphtalate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose, le salicylate de benzophényle, l'acéto-succinate de cellulose, ou des copolymères du styrène et de l'acide maléique.

Pour avoir des films d'enrobage suffisamment fins et solides, les couches d'enrobage peuvent renfermer avantageusement en outre, un ou plusieurs plastifiants. Les plastifiants peuvent être, par exemple, le phtalate de diéthyle, le phtalate de dibutyle, le propylène glycol ou l'huile de ricin.

15 Parmi les comprimés, objet de l'invention, on retient notamment ceux caractérisés en ce que le premier enrobage a une masse comprise entre 0,5% et 10% de celle du noyau, et que ladite masse du premier enrobage est constituée de 30% à 80% de cellulose microcristalline.

20 Parmi les produits filmogènes inaltérables en milieu neutre ou alcalin, on retient de préférence l'éthyl cellulose.

Parmi les agents d'enrobage entériques pouvant être renfermés dans la seconde couche d'enrobage, on retient plus particulièrement l'acétyl phtalate de cellulose.

25 On préfère également les comprimés selon l'invention caractérisés en ce que l'agent d'enrobage entérique a une masse comprise entre 2% et 10% de celle du noyau.

Les plastifiants sont de préférence choisis parmi le groupe constitué par le phtalate de diéthyle, le phtalate de dibutyle et le propylène glycol.

30 La présente invention a aussi pour objet un procédé de préparation des nouveaux comprimés tels que définis ci-dessus, caractérisé en ce que les noyaux renfermant le principe actif sont enrobés par pulvérisation d'une solution d'un produit filmogène inaltérable en milieu neutre ou alcalin, de cellulose microcristalline et, si désiré, d'un ou plusieurs plastifiants, dans un solvant ou un mélange de solvants, séchage, pulvérisation d'une solution d'un agent d'enrobage entérique et, si désiré, d'un ou plusieurs plas-

tifiants, dans un solvant ou un mélange de solvants, puis séchage.

L'agent filmogène et éventuellement les plastifiants sont mis en solution, selon des méthodes connues en elles-mêmes, par exemple dans l'alcool méthylique, éthylique ou isopropylique, dans l'acétone, l'acétate d'éthyle, le chlorure d'éthylène ou dans un mélange de ces solvants.

L'enrobage peut être réalisé en turbine ou par pulvérisation sur les comprimés en suspension dans l'air, mais 10 de préférence en turbine.

Les comprimés, objet de la présente invention, confèrent au principe actif un effet retardé, et un effet local au niveau du colon. Ces effets rendent les comprimés, objet de la présente demande, particulièrement intéressants pour 15 donner aux médicaments tels les barbituriques, l'amphétamine, ou l'aspirine, une action retardée.

Par ailleurs, un effet local au niveau du colon est aussi souvent recherché, comme par exemple pour traiter certaines affections parasitaires telles les amibiases coliques.

20 Parmi les principes actifs médicamenteux entrant dans la composition des comprimés, objet de la présente invention, on retiendra particulièrement les substances pour lesquelles un effet retardé est souhaité, et les substances pour lesquelles un effet local est désiré, comme les corticoïdes, les 25 antiinflammatoires, les antibactériens ou les antibiotiques.

Il est évident pour l'homme de l'art que le noyau des comprimés, objet de la présente demande, aussi bien que leurs enrobages, peuvent renfermer des adjuvants habituels, tels que des mouillants, des colorants ou des diluants, pour les 30 noyaux, ou des colorants ou des substances susceptibles de protéger de la lumière le principe actif, pour les enrobages.

Il va être maintenant donné, à titre non limitatif, des exemples de mise en oeuvre de l'invention.

EXEMPLE 1 : Préparation des comprimés de Néomycine.

35 On introduit dans une turbine de verre, tournant à 30 tours/minute, 500 noyaux de 400 mg dosés à 200 mg de sulfate de néomycine, pulvérise en 40 minutes, sous une pression de 0,3 bar, à température ambiante, 22,5 ml d'une solution d'éthyl cellulose composée de :

- éthyl cellulose 60 g
 - dibutylphtalate 25 g
 - propylène glycol 15 g
 - isopropanol 650ml
 - 5- alcool à 100° 650ml
- à laquelle on a incorporé de la cellulose microcristalline, (Avicel PH 101)..... 1,25g

laisse sécher une nuit sous vide, obtient ainsi 500 noyaux enrobés pesant en moyenne 403 mg, puis pulvérise, en une 10heure, sous une pression de 0,1 bar, à température ambiante, 320 ml d'une solution composée de :

- acétylphtalate de cellulose 50 g
- diéthylphtalate 5 g
- isopropanol 500 ml
- 15- acétate d'éthyle 500 ml

laisse à nouveau sécher une nuit sous vide et obtient 500 comprimés enrobés pesant en moyenne 428 mg.

Exemple 2 : Préparation de comprimés de prednisolone.

On introduit dans une turbine de verre, tournant à 2040 tours/minute, 500 noyaux de 398 mg dosés à 5 mg de prednisolone pulvérise en 35 minutes, sous une pression de 0,2 bar, à température ambiante, 45 ml d'une solution d'éthyl cellulose composée de :

- éthyl cellulose 60 g
- 25- dibutylphtalate 25 g
- propylène glycol 15 g
- isopropanol 650ml
- alcool à 100° 650ml

à laquelle on a incorporé de la cellulose microcristalline (AvicelPH 101) 5 g

et additionné 45 ml d'un mélange à parties égales d'isopropanol et d'alcool éthylique, effectue un séchage partiel à l'air frais, laisse sécher une nuit sous vide, obtient ainsi 500 noyaux enrobés pesant en moyenne 411 mg, puis pulvérise en une heure et demie, à température ambiante, sous pression de 0,1 bar en séchant en permanence à l'air frais, 320 ml d'une solution composée de :

- acétylphtalate de cellulose 50 g
- diéthylphtalate 5 g
- 40- isopropanol 500ml

- acétate d'éthyle 500ml
laisse à nouveau sécher une nuit sous vide et obtient 500 comprimés enrobés pesant en moyenne 444 mg.

Exemples 3, 4, 5, 6, 7 : Préparation de comprimés de sulfate de baryum.

On opère selon le procédé décrit à l'exemple 2, les noyaux pèsent en moyenne 398 mg et renfermant 100 mg de sulfate de baryum.

	EXEMPLES				
	3	4	5	6	7
Solution d'éthyl cellulose	29,8ml	34,2ml	37,0ml	40,3ml	44,2ml
Cellulose microcristalline	2,72 g	2,87g	2,90g	3 g	3 g
Mélange isopropanol/éthanol	29,8ml	34,2ml	37,0ml	40,3ml	44,2ml
Poids final du comprimé	444mg	438mg	438mg	440mg	434mg

10 ETUDE CLINIQUE :

A) - Protocole d'étude.

On a testé, chez l'homme, la délitescence des comprimés des exemples 3,4,5,6 et 7. Les comprimés renferment du sulfate de baryum. Ils sont ainsi visibles sur un contrôle radiographique.

Avec le diner (19 H 30) et, le lendemain avec le petit déjeuner (7-8 heures) un comprimé à été donné au patient, soit 2 au total.

Une radiographie de l'abdomen a été prise entre 14 h et 15 h, soit environ respectivement, 19 et 7 H après la prise orale.

On peut observer :

1 - L'état de délitescence des comprimés qui est exprimé de la façon suivante :

25 - entier pour un comprimé de contour et de densité conservée,

- grignoté pour un comprimé légèrement altéré dans sa densité et son contour,
- vidé pour un comprimé dont on ne voit plus que la coque encore repérable et,

5 - délité pour un comprimé invisible.

Aucun des patients n'ayant eu une diarrhée motrice, les comprimés invisibles ont réellement été délités et non pas éliminés dans les selles.

2 - Le siège des comprimés définit l'organe dans lequel ils sont visibles : trois ont été repérés dans l'estomac, plusieurs dans le grêle ou dans le gros intestin.

B) - Résultats.

Ils sont détaillés dans le relevé d'observations figurant ci-après.

15 On peut tirer les conclusions suivantes :

- a) Les comprimés donnés la veille au soir, c'est-à-dire 19 H avant la radiographie sont toujours délités;
- b) Les comprimés qui sont dans l'intestin grêle sont toujours entiers;
- 20 c) Les comprimés que l'on voit dans le colon sont rarement entiers.

OBSERVATIONS

Comprimés de l'exemple 3

PREMIER COMPRIME

DEUXIEME COMPRIME

25 Etat et localisation

Etat et localisation

ADD ... DELITE

ENTIER. CAECUM

FRE ... DELITE

ENTIER. ANGLE COLIQUE DROIT

DEL ... DELITE

DELITE

COU ... DELITE

DELITE

30 KUN ... DELITE

DELITE

MAS ... DELITE

DELITE

KUL ... DELITE

DELITE

SAR ... DELITE

ENTIER. ESTOMAC

BRU ... DELITE

ENTIER. ANGLE COLIQUE DROIT

35 Comprimés de l'exemple 4

PREMIER COMPRIME

DEUXIEME COMPRIME

Etat et localisation

Etat et localisation

KER ... DELITE

DELITE

GOD ... DELITE
 HUR ... DELITE
 RYL ... DELITE
 DIR ... DELITE
 5 ROY ... DELITE
 BOU ... DELITE
 NGU ... DELITE
 FEH ... VIDE. CAECUM

DELITE
 DELITE
 DELITE
 ENTIER.GRELE
 ENTIER.GRELE
 ENTIER.GRELE
 DELITE
 ENTIER.GRELE

Comprimés de l'exemple 5

10 PREMIER COMPRIME

Etat et localisation

CAM ... DELITE
 LAM ... DELITE
 KOC ... DELITE
 15 LOU ... DELITE
 SAL ... DELITE
 LAS ... DELITE
 PON ... DELITE

DEUXIEME COMPRIME

Etat et localisation

DELITE
 DELITE
 ENTIER.ANGLE COLIQUE DROIT
 ENTIER. CAECUM
 ENTIER.ANGLE COLIQUE DROIT
 ENTIER.ANGLE COLIQUE DROIT
 DELITE

Comprimés de l'exemple 6

20 PREMIER COMPRIME

Etat et localisation

DUR ... CAECUM.GRIGNOTE
 CHA ... DELITE
 DEL ... DELITE
 25 AIR ... DELITE
 DER ... VIDE. ANGLE DROIT
 COLIQUE
 HUR ... DELITE
 BEN ... VIDE. ANGLE DROIT

DEUXIEME COMPRIME

Etat et localisation

ENTIER. GRELE
 ENTIER. GRELE
 ENTIER. GRELE
 DELITE
 ENTIER. GRELE
 DELITE
 ENTIER GRELE

30 Comprimés de l'exemple 7

PREMIER COMPRIME

Etat et localisation

MER ... DELITE
 FRA ... DELITE
 35 BER ... DELITE
 REM ... DELITE

DEUXIEME COMPRIME

Etat et localisation

GRIGNOTE. GRELE
 DELITE
 ENTIER. GRELE
 ENTIER. ESTOMAC

GON ...	DELITE	ENTIER. ANGLE DROIT
JOE ...	DELITE	ENTIER. ESTOMAC
NEP ...	VIDE. ANGLE DROIT	ENTIER CAECUM
	COLIQUE	
5 LEG ...	DELITE	DELITE
GAU ...	DELITE	DELITE

REVENDICATIONS

- 1) - Comprimés à délitescence colique, caractérisés en ce qu'ils sont constitués d'un noyau renfermant le principe actif, recouvert successivement :
 - a) d'une première couche d'enrobage composée d'un produit 5 filmogène inaltérable en milieu neutre ou alcalin et de cellulose microcristalline et,
 - b) d'une deuxième couche d'enrobage composée d'un agent d'enrobage entérique.
- 2) - Comprimés, selon la revendication 1, caractérisés en ce 10 qu'au moins une des couches d'enrobage renferme en outre un ou plusieurs plastifiants.
- 3) - Comprimés, selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que le premier enrobage a une masse comprise entre 0,5% et 10% de celle du noyau, et que ladite masse du pre- 15 mier enrobage est constituée de 30% à 80% de cellulose microcristalline.
- 4) - Comprimés, selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisés en ce que le produit filmogène est l'éthyl cellulose.
- 5) - Comprimés, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que l'agent d'enrobage entérique 20 est l'acétylphtalate de cellulose.
- 6) - Comprimés, selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que l'agent d'enrobage entérique a une masse comprise entre 2% et 10% de celle du noyau.
- 7) - Comprimés, selon l'une quelconque des revendications 25 1 à 6, caractérisés en ce que les plastifiants sont choisis dans le groupe formé par le phtalate de diéthyle, le phtalate de dibutyle et le propylène glycol.
- 8) - Procédé de préparation des comprimés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les noyaux renfermant le principe actif sont enrobés 30 par pulvérisation d'une solution d'un produit filmogène inaltérable en milieu neutre ou alcalin, de cellulose microcristalline et, si désiré, d'un ou plusieurs plastifiants, dans un solvant ou un mélange de solvants, séchage, pulvérisation d'une solution d'un agent d'enrobage entérique et, si désiré, d'un ou plusieurs plastifiants, dans un sol- 35 vant ou un mélange de solvants, puis séchage.

9) - Procédé, selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'enrobage est réalisé en turbine.