

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

**N° 81 22287**

---

⑮ Comprimés d'érythromycine base et leur procédé de préparation.

⑯ Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 61 K 9/32, 31/71.

⑰ Date de dépôt..... 27 novembre 1981.

⑱ ⑳ ㉑ Priorité revendiquée : EUA, 15 janvier 1981, n° 225.214.

㉒ Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 28 du 16-7-1982.

---

㉓ Déposant : Société dite : ABBOTT LABORATORIES, résidant aux EUA.

㉔ Invention de : Douglas Clare Kriesel et Shashi Pal Mehta.

㉕ Titulaire : *Idem* ㉓

㉖ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,  
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

L'érythromycine a été pendant de longues années un antibiotique de pointe et récemment plusieurs des fabricants fournissent pour plusieurs raisons l'érythromycine sous la forme de la base simple, au lieu des esters et sels antérieurs. Malheureusement, l'érythromycine est sensible aux sucs de l'estomac et, si elle est exposée à l'acidité élevée qui y règne, une faible fraction seulement de la dose administrée à un animal à sang chaud passe dans le courant sanguin. Une solution courante à ce problème est d'appliquer un revêtement entérique aux noyaux de comprimés contenant l'anti-

10 biotique.

Certains des comprimés d'érythromycine base actuellement sur le marché ont été munis de revêtements entériques ou de systèmes semblables qui évitent la dégradation prématurée dans le système digestif. La plupart de ces comprimés doivent être ingérés à jeun pour fournir des teneurs sanguines appropriées. Egalement, certains des comprimés d'érythromycine disponibles actuellement sont munis d'un revêtement entérique ayant des taux de dissolution prolongés après stockage de longue durée. Ces facteurs et d'autres provoquent une absorption variable de certains des comprimés d'érythromycine sur le marché.

On a maintenant trouvé que les difficultés ci-dessus peuvent être évitées au moyen d'un comprimé d'érythromycine base à revêtement entérique consistant essentiellement en un noyau de comprimé et un revêtement de comprimé, ledit noyau consistant essentiellement en 250 parties d'érythromycine base sous la forme de son dihydrate, 35 à 100 parties d'un sel non toxique soluble dans l'eau pouvant être ingéré et 40 à 175 parties des excipients habituels pour comprimés, y compris diluants, liants, désagrégeants et lubrifiants, ledit noyau étant revêtu au moyen d'une solution hydroalcoolique contenant, par noyau de comprimé, 16 à 25 parties de phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose (ci-après dénommée HPMCP) et 1 à 10 parties d'excipients habituels de revêtements, y compris colorants, pigments et plastifiants. Toutes les références à des "parties" ici et ci-après s'entendent en parties en poids.

35 Une gamme préférée de composants, rapportée à un comprimé d'érythromycine de 250 mg, comprend 40-65 mg de lubrifiants

et/ou d'agents de glissement, 65-105 mg des autres excipients mentionnés de mise en comprimés et la gamme mentionnée de polymère HPMCP type 55.

5 Un solvant de revêtement hydroalcoolique préféré est un mélange éthanol/eau dans un rapport d'environ 4:1 en volume. Ce véhicule de revêtement a l'avantage qu'il s'évapore facilement et ne produit pas les objections d'environnement des solvants cétoniques ou halogénés souvent utilisés dans cette opération. On peut utiliser avec des résultats équivalents des mélanges d'alcool et  
10 d'eau en différentes proportions, par exemple les solutions contenant 40-95% d'alcool. Cependant, lorsque la proportion d'alcool est inférieure à 60%, le HPMCP ne se dissout pas, il est facilement dispersable cependant et forme un film continu quand on l'applique à partir d'une solution. Parmi les pigments, le plus couramment utilisé est  
15 le dioxyde de titane (agent opacifiant). On l'utilise ordinairement avec des colorants acceptables en pharmacie.

L'ingrédient le plus important du mélange de revêtement du comprimé est le polymère filmogène ci-dessus mentionné. Pour donner les schémas d'absorption les plus satisfaisants et les  
20 plus uniformes, on utilise un polymère HPMCP qui contient entre 32 et 33% de groupes phtaloyle, 18,5 à 19% de groupes méthoxy et 6 à 7% de groupes hydroxypropoxy. Un HPMCP de cette nature se dissout facilement à un pH de 5,5; il est disponible dans le commerce sous le nom de Phtalate d'Hydroxypropylméthylcellulose Type HP 55. Ce  
25 type de HPMCP produit sur les comprimés des films uniformes et cohérents hautement satisfaisants qui les protègent pendant le séjour dans l'estomac d'un animal à sang chaud lorsque ledit revêtement est appliqué en quantité d'au moins 16 mg par comprimé. On n'a pas d'avantage à utiliser plus de 25 mg du HPMCP ci-dessus par  
30 comprimé. Ceci est en nette opposition avec les autres HPMCP qui, même lorsqu'on les applique en quantité allant jusqu'à 40 mg par comprimé, ne donnent pas des propriétés entériques appropriées. Le HPMCP défini diffère également des polymères de revêtements entériques utilisés précédemment par sa stabilité thermique et  
35 par le fait qu'il donne un film entérique cohérent vrai. En comparaison, on a utilisé avec succès l'acétophtalate de cellulose pour

le revêtement entérique, mais il n'a pas de stabilité au stockage à long terme; l'hydroxypropylméthylcellulose, autre polymère de revêtement de comprimé fréquemment utilisé, est parfaitement stable, mais il ne forme pas un revêtement entérique.

5 Le noyau de comprimé ci-dessus mentionné doit contenir l'érythromycine base sous forme de son dihydrate; on a appris que le dihydrate seul donne une teneur sanguine uniforme souhaitable. L'autre condition fondamentale concerne le sel non toxique soluble dans l'eau pouvant être ingéré : on obtient d'excellents résultats en utilisant le chlorure de potassium, le citrate de sodium ou des produits semblables à forte solubilité dans l'eau qui sont facilement tolérés par le tube digestif d'animaux à sang chaud. D'autres ingrédients ordinairement utilisés dans la préparation de noyaux de comprimés comprennent, pour 250 parties d'érythromycine base active, environ 10 à 50 parties d'un diluant acceptable en pharmacie, par exemple amidon ou cellulose microcristalline; 2,5 à 12 parties d'un liant acceptable en pharmacie, tel qu'amidon, polyvinylpyrrolidone, carboxyméthylcellulose de sodium et les analogues; et des agents de glissement ou lubrifiants, par exemple poudre de talc, une silicone acceptable en pharmacie, acide stéarique ou un stéarate métallique non toxique. Ces substances sont pressées en comprimés de la manière habituelle par granulation du médicament, de l'amidon, du sel soluble dans l'eau et d'une partie du diluant et ensuite pressage des granules avec l'agent de glissement/  
20 lubrifiant et les autres excipients en noyaux de forme et de dureté désirées. Comme désagrégeants, on utilise souvent des polysaccharides du soja, une résine échangeuse d'ions, la polyvinylpyrrolidone réticulée, l'amidon-glycolate de sodium ou les analogues. La solution de revêtement est ensuite appliquée de manière classique en utilisant des techniques classiques de revêtement en récipient plat ou de revêtement en suspension dans l'air.

Si on le désire, le comprimé revêtu peut être muni d'un revêtement transparent qui contient essentiellement les mêmes ingrédients que le revêtement défini ci-dessus, sauf l'absence de pigments et colorants. Un mélange simple de revêtements transparents contient, pour 250 parties d'érythromycine base dans le noyau,

2,7 à 4,1 parties de HPMCP, 0,25 à 0,4 partie d'un plastifiant et 0,25 à 0,4 partie d'un ou plusieurs arômes dans un système hydroalcoolique.

5 Le composant soluble dans l'eau non toxique pouvant être absorbé préféré du noyau de comprimé est le citrate de sodium, bien que l'on puisse utiliser de nombreuses autres substances fortement solubles dans l'eau, y compris le chlorure de potassium qui remplace souvent le citrate de sodium.

10 L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois en limiter la portée.

#### EXEMPLE

##### Comprimé A.

On utilise une solution de 3 g de polyvinylpyrrolidone dans 60 ml d'eau pour granuler un mélange uniforme de 277,8 g  
15 d'érythromycine base dihydratée, 25 g de cellulose microcristalline et 41 g de citrate de sodium. On broie la masse grumeleuse obtenue, on l'étale sur des plateaux garnis de papier, on sèche et on passe au tamis de 1,19 mm.

20 Séparément, on mélange uniformément 40,2 g de polysaccharides du soja, 5 g de poudre de talc et 6 g de stéarate de magnésium et on passe au tamis de 1,19 mm. On ajoute ensuite ce mélange aux granules séchés ci-dessus, on mélange et on presse en comprimés de forme ovoïde pesant 398 mg par comprimé.

On utilise une portion d'une solution constituée  
25 de 191 ml d'éthanol et 48 ml d'eau pour broyer 0,12 g de vernis "Red DC Lake n° 30" et 1,8 g de dioxyde de titane en une bouillie uniforme. Séparément, on dissout 19,1 g de HPMCP et 1,5 g de monoglycéride acétylé distillé dans une portion du mélange éthanol/eau et on combine cette solution avec le mélange pigmenté rouge ci-  
30 dessus. On ajuste le volume à 239 ml avec le mélange hydroalcoolique restant. On applique ensuite cette solution de revêtement sur les comprimés ci-dessus de la manière habituelle dans un dispositif de revêtement à cuve plate à une température de 60°C pour donner les comprimés revêtus entériques recherchés.

On applique ensuite sur les comprimés revêtus ci-dessus un revêtement transparent de la manière ci-dessus à partir d'une solution contenant 3,2 g de HPMCP, 0,3 g de monoglycéride acétylé distillé, 0,3 g de vanilline dans 64 ml d'éthanol et 16 ml d'eau.

Comprimé B.

On prépare un noyau de comprimé de la même manière que décrit ci-dessus, sauf que, pour la même quantité de médicament, on utilise 100 g de lactose monohydraté, 34 g d'amidon de maïs, 45 g d'"Amberlite IRP 88" et 6 g de stéarate de magnésium. Ces noyaux sont pressés de la même manière à la même dureté que sous A ci-dessus, et ensuite revêtus avec la solution de revêtement entérique colorée identique et la solution de revêtement entérique incolore comme décrit ci-dessus.

15 Comprimé C.

On fabrique un autre comprimé en utilisant le lactose comme composant soluble dans l'eau, mais, au lieu du HPMCP, on utilise un dérivé d'acétophtalate de cellulose qui ne porte pas de groupes hydroxypropyle et méthyle.

20 On essaye les trois comprimés de manière identique sur 21 sujet adultes recevant 5 doses de 1 comprimé chacun toutes les 6 h sur un estomac à jeun et un 6e comprimé 30 h après le premier comprimé, de composition identique mais sans jeûner. Dans tous les cas, on prélève régulièrement des échantillons de sang pour déterminer la concentration de pic d'érythromycine dans le sérum sanguin et pour déterminer la surface sous la courbe (SSC) pour chacun d'eux.

La durée moyenne pour atteindre la teneur sanguine maximale en érythromycine pour les comprimés A et B est de 27 h; pour le comprimé C, elle est de 28 h. De manière plus significative, 30 l'intervalle de temps dans lequel se produit le pic est de 26 à 28 h pour les 21 sujets pour le comprimé A; elle est de 26 à 29 h pour le comprimé B et l'étalement est de 24 à 30 h pour le comprimé C.

La concentration maximale est mesurée en  $\gamma/ml$  de sérum sanguin et révèle, pour le comprimé A, une moyenne de 1,899 avec un écart de 0,895; pour les comprimés B et C, les valeurs sont de 1,958 (0,689) et 1,681 (1,143), respectivement. La SSC pendant les 30 premières heures pour le comprimé A est de 5,88; les comprimés B et C présentent des valeurs de 5,74 et 5,41, respectivement.

Il est établi avec la comparaison ci-dessus que, dans des conditions de jeûne, les comprimés A et B sont un peu semblables, les deux présentant des résultats plus uniformes (moins d'écart) que le comprimé C.

La 6e dose est administrée sur un estomac qui n'est pas à jeun. Le tableau I ci-après montre les teneurs sanguines obtenues aux heures indiquées, lesdites heures étant comptées à partir du début de l'administration à chaque sujet. Dans chaque cas, l'écart-type est indiqué entre parenthèses : toutes les valeurs sont données en  $\gamma/ml$  de sérum sanguin;  $T_{max}$  et  $C_{max}$  indiquent les valeurs moyennes de l'instant auquel se produisent les concentrations maximales individuelles et les teneurs sanguines maximales individuelles.

TABLEAU I

20	Temps h	A $\gamma/ml$	B $\gamma/ml$	C $\gamma/ml$
	30	0,600 (0,304)	0,581 (0,260)	0,667 (0,335)
	31	0,441 (0,263)	0,408 (0,198)	0,510 (0,303)
	32	0,397 (0,414)	0,449 (0,614)	0,394 (0,222)
25	33	0,685 (1,183)	0,496 (0,546)	0,396 (0,432)
	34	0,503 (0,641)	0,356 (0,312)	0,366 (0,443)
	35	0,413 (0,505)	0,343 (0,347)	0,300 (0,266)
	36	0,645 (0,739)	0,379 (0,451)	0,457 (0,672)
	38	0,361 (0,246)	0,260 (0,221)	0,389 (0,284)
30	$T_{max}$	33 (30-38)	30 (30-38)	32 (30-36)
	$C_{max}$	1,387 (1,176)	1,025 (0,614)	1,008 (0,684)
	<u>SSC (h)</u>			
	30-38	4,07 (3,02)	3,17 (1,82)	3,37 (2,12)
	30-36	3,06 (2,53)	2,53 (1,66)	2,53 (1,56)
35	24-38	9,95 (5,09)	8,91 (2,96)	8,79 (4,03)

Dans une seconde étude effectuée avec 23 sujets à jeun, on administre un seul comprimé et on détermine les teneurs sanguines de la manière indiquée ci-dessus, produisant les résultats indiqués dans le tableau II ci-après.

5

TABLEAU II

Temps h	A $\gamma/ml$	B $\gamma/ml$	C $\gamma/ml$
1	0,022 (0,105)	0,127 (0,266)	0 (0,000)
2	0,211 (0,263)	0,310 (0,331)	0,012 (0,038)
10 3	0,860 (0,547)	0,655 (0,493)	0,592 (0,707)
4	0,521 (0,281)	0,372 (0,242)	0,440 (0,488)
5	0,388 (0,304)	0,241 (0,150)	0,281 (0,232)
6	0,266 (0,140)	0,151 (0,100)	0,238 (0,127)
8	0,136 (0,061)	0,076 (0,052)	0,163 (0,135)
15 12	0,039 (0,031)	0,015 (0,021)	0,047 (0,032)
$T_{max}$	3,0 (3 à 6)	3,0 (1 à 4)	4,0 (3 à 8)
$C_{max}$	0,945 (0,519)	0,737 (0,483)	0,814 (0,663)
<u>SSC (h)</u>			
12	2,89 (1,11)	2,19 (1,23)	2,27 (1,28)

20

On peut voir d'après le tableau II que la teneur sanguine maximale pour le comprimé A est considérablement plus élevée que pour les comprimés B et C et que la surface sous la courbe pour le comprimé A est très supérieure à celle des comprimés B et C, la SSC présentant également un écart plus faible avec les

25

sujets. Dans une autre expérience encore, on administre un seul comprimé à 21 sujets non à jeun, les mesures équivalentes sur le sérum sanguin étant faites comme précédemment. Les résultats sont reproduits dans le tableau III ci-après.



TABLEAU III

Temps h	A γ/ml	B γ/ml	C γ/ml
1	0,415 (0,721)	0,085 (0,223)	0
5 2	0,678 (0,932)	0,137 (0,205)	0
3	0,538 (0,465)	0,180 (0,231)	0,048 (0,153)
4	0,588 (0,544)	0,097 (0,588)	0,170 (0,276)
5	0,463 (0,333)	0,075 (0,115)	0,378 (0,428)
6	0,435 (0,488)	0,276 (0,492)	0,588 (0,373)
10 8	0,152 (0,106)	0,090 (0,155)	0,329 (0,246)
12	0,025 (0,027)	0,017 (0,032)	0,065 (0,041)
T <sub>max</sub>	3 (1 à 6)	3 (1 à 6)	6 (3 à 8)
C <sub>max</sub>	1,535 (0,624)	0,470 (0,478)	0,755 (0,363)
<u>SSC (h)</u>			
15 0-12	3,84 (1,23)	1,29 (1,25)	2,59 (1,20)

On voit clairement d'après le tableau ci-dessus que la composition A est très supérieure chez les sujets non à jeun à n'importe laquelle des autres compositions; la teneur sanguine maximale obtenue est plus de deux fois celle de la composition C et presque trois fois celle de la composition B, tandis que la surface sous la courbe pour A est meilleure de 50% et 200%, respectivement que pour les compositions B et C.

La composition A ci-dessus peut être modifiée dans les gammes d'ingrédients indiquées dans la définition ci-dessus, comme il est évident pour l'homme de l'art. Divers remplacements de colorants, de pigments, d'ingrédients de revêtement et de diluants produisent fondamentalement les mêmes résultats avantageux que pour A ci-dessus, très supérieurs dans tous les cas à C et souvent également supérieurs à B. Les caractéristiques principales qui doivent être conservées pour toutes les variations possibles pour produire les résultats recherchés atteints précédemment sont l'utilisation d'érythromycine base sous la forme de son dihydrate, l'utilisation de HPMCP comme polymère filmogène dans la solution de revêtement entérique et l'utilisation d'un sel fortement soluble dans l'eau non toxique par voie orale comme diluant de ladite érythromycine base.

Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art pourra y apporter des modifications sans sortir du cadre de l'invention.

## R E V E N D I C A T I O N S

1. Comprimé d'érythromycine base à revêtement entérique consistant essentiellement en un noyau de comprimé et un revêtement de comprimé, caractérisé en ce que ledit noyau consiste essentiellement  
5 en 250 parties d'érythromycine base sous forme de son dihydrate, 35 à 100 parties d'un sel pouvant être ingéré, non toxique par voie orale, fortement soluble dans l'eau et 40 à 175 parties de lubrifiants, liants, diluants et désagrégeants, et en ce que ledit noyau est revêtu au moyen d'une solution consistant essentiellement en 16 à 25 parties de phtalate  
10 d'hydroxypropylméthylcellulose dans un mélange éthanol/eau contenant des pigments, des plastifiants, des colorants et des arômes, ledit noyau formant une enveloppe intégrale et imperméable sur ledit noyau et, si on le désire, par un autre revêtement extérieur et transparent appliqué au moyen d'une solution contenant lesdits composants  
15 phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, plastifiants et arômes dans un mélange éthanol/eau.
2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit sel non toxique pouvant être ingéré est le citrate de sodium.
3. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce  
20 que ledit sel non toxique par voie orale est le chlorure de potassium.
4. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit sel non toxique soluble dans l'eau est présent en quantité de 40-65 parties et lesdits lubrifiants, liants, diluants et désa-  
25 grégeants en quantité de 65-105 parties.
5. Comprimé selon la revendication 4, caractérisé en ce que ledit sel non toxique soluble dans l'eau est le citrate de sodium.
6. Comprimé selon la revendication 4, caractérisé en ce que ledit sel non toxique soluble dans l'eau est le chlorure de  
30 potassium.
7. Procédé pour la fabrication d'un comprimé d'érythromycine base à revêtement entérique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes : a) on prépare un noyau de  
35 comprimé consistant essentiellement en 250 parties d'érythromycine

- base dihydrate, 35 à 100 parties d'un sel soluble dans l'eau, non toxique par voie orale, 10 à 50 parties d'un diluant acceptable en pharmacie, 2,5 à 12 parties d'un liant acceptable en pharmacie, et des agents de glissement et lubrifiants; b) on presse lesdits
- 5 composants de la manière habituelle en un comprimé pharmaceutique; et c) on applique sur ledit noyau de comprimé un revêtement d'un mélange contenant pour 250 parties d'érythromycine base dihydrate dans le noyau, 16 à 25 parties de phtalate d'hydroxypropylméthyl-
- 10 cellulose et 1 à 10 parties de colorants, pigments et plastifiants dans un solvant hydroalcoolique à 40-95% d'alcool; et, si on le désire, d) on applique sur ledit comprimé revêtu un revêtement extérieur transparent au moyen d'un mélange contenant, pour 250 parties d'érythromycine base dihydrate dans le noyau, 2,7 à 4,1 parties de phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, 0,25 à 0,4 partie d'un
- 15 plastifiant et 0,25 à 0,4 partie d'un ou plusieurs arômes dans un solvant hydroalcoolique à 40-95% d'alcool.
8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que ledit sel non toxique est le citrate de sodium.
9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce
- 20 que ledit sel non toxique est le chlorure de potassium.