

[21] Numéro de dépôt: TN/P/ 2015/358

[22] Date de dépôt: 20/08/2015

[51] CIB: A 61K 31/4196, 47/00, 9/16

[54] Titre: Formulation et préparation de microsphères médicamenteuses pelliculées de déférasirox présentés sous forme de stylos X-STRA W de DS technology

[71] Titulaire: TAHA PHARMA (RESIDENCE TUNIS CARTHAGE BLOC C APPT 05 BORJ EL BACCOUCHE 2027 ARIANA, Tunisia)

[72] Inventeur: SOUFIANE ZGHIDI

[86]

[31] [32] [33] Priorités:

[74] Mandataire: YASSINE JAMMOUSSI

Formulation et préparation de microsphères médicamenteuses pelliculées de Déférasirox présentés sous forme de stylos X-STRAW de DS Technology

DESCRIPTION

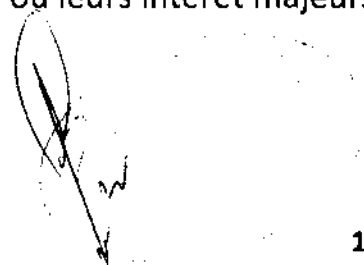
La présente invention concerne les microsphères médicamenteux contenant un chélateur de fer destiné à la voie orale qui est le Déférasirox ou l'un de ses sels acceptable sur le plan pharmaceutique à une dose de 20 à 600 mg par unité de prise et leur procédé de fabrication.

Les sphéroïdes médicamenteux sont des produits solides dont le diamètre ne dépasse pas 2,8 mm.

Selon le diamètre on peut distinguer deux sortes de sphéroïdes : les minigranules dont le diamètre est compris entre 1.0 et 2.8 mm et les microgranules dont le diamètre est inférieur à 1 mm.

Par rapport aux comprimés, les microsphères présentent l'avantage d'une dispersion libre dans le tractus gastro-intestinal selon une loi de type « normale », permettant ainsi une nette amélioration de la cinétique d'absorption du principe actif, de réduire les effets secondaires et par la suite l'amélioration de la biodisponibilité. Les microsphères présentent également une dépendance réduite à l'égard du contenu gastrique, et permettent donc de minimiser les variations inter et intra-individuelles. Les microsphères peuvent également résoudre plusieurs problèmes d'incompatibilité puisqu'ils donnent la possibilité de mélanger plusieurs substances actives sous formes de microsphères. Ils présentent en plus l'avantage de moduler la libération du principe actif.

Enfin, les microsphères permettent d'améliorer l'observance puisqu'ils présentent un mode d'administration facile (peuvent être mélangé facilement avec les aliments) et facilite l'ajustement des doses d'où leurs intérêt majeurs en pédiatrie et en gériatrie.



La présente invention a pour but de préparer des microsphères de Déférasirox destinées à l'usage pédiatrique et gériatrique facilitant la prise posologique et améliorant ainsi l'observance du patient.

Pour la fabrication de ces sphéroïdes, on commence par la préparation des microsphères médicamenteuses nues par extrusion-sphéronisation.

Pour ce faire, le procédé s'organise en cinq étapes : (1) préparation d'un mélange à sec des matières premières, (2) granulation (préparation de la masse humide), (3) extrusion (mise en forme de la masse humide en cylindres), (4) sphéronisation (coupure des extrudats et arrondissement en sphères), (5) séchage des sphéroïdes obtenues.

Plusieurs excipients peuvent être utilisés pour l'obtention de microsphères telles que l'amidon, le phosphate calcique dibasique et de préférence la cellulose microcristalline qui reste la plus utilisée.

Plusieurs grades de cellulose microcristalline peuvent être utilisés et de préférence les Avicel RC et CL qui permettent d'avoir un taux de Déférasirox supérieur à 80%.

La cellulose microcristalline peut être associée à d'autres excipients comme le bentonite et le kaolin (utilisé entre 5 à 10%) et de préférence le lactose.

La quantité de la cellulose microcristalline utilisée peut être réduite en ajoutant le monostearate de glycérol.

La cellulose microcristalline est utilisée pour à un pourcentage allant de 5 à 60%.

Des polymères synthétiques ou naturels, comme la gélatine, la PVP, ou la SCMC peuvent être incorporés dans le mélange sous forme solide ou en solution pendant le mélange. Des excipients lipophiles, tels que la palmitostéarate de glycérol, la cire de carnauba, l'huile de ricin hydrogéné, ont permis d'obtenir des granules sphériques. C'est le cas également du PEG 400 ou du chitosan.

Pour le mélange à sec, on s'intéresse à mélanger d'une manière homogène les excipients, de préférence la cellulose, avec le Déférasirox. Les paramètres clés

sont le temps de mélange, la vitesse d'agitation et le taux de remplissage du mélangeur.

On passe ensuite au mouillage qui consiste, en premier lieu, à l'addition de la solution de mouillage dans le lit de poudres sous agitation et en deuxième lieu au malaxage.

La solution de mouillage est aqueuse. Elle renferme de préférence comme liant le Povidone et comme agent de mouillage le lauryl sulfate de sodium.

La solution de mouillage peut également renfermer une fraction de la quantité de lactose à utiliser.

L'extrusion est une opération continue de mise en forme où la masse humide est compactée à une densité proche du point de saturation et forcée à travers des orifices cylindriques ou des grilles perforées. La masse humide introduite dans l'extrudeur est transportée, cisailée, comprimée puis extrudée sous l'action d'une pression créée par le mouvement d'une vis sans fin, d'un piston ou de cylindres sur la plaque à orifices calibrés située à son extrémité.

Pour la sphéronisation, cette étape consiste à modeler les extrudats en particules sphériques.

Le séchage constitue une étape critique lors de la granulation.

Pour cette invention, il est réalisé en lit d'air fluidisé à une température de 50° jusqu'à l'obtention d'une humidité résiduelle entre 2 et 8 % et de préférence entre 2 et 4%.

Pour terminer la préparation, on recouvre les sphéroïdes médicamenteux obtenus d'une pellicule polymérique soit en lit d'air fluidisé soit par la méthode de Spray-drying.

On dispose ainsi d'une population homogène de sphéroïdes médicamenteux.

Le conditionnement primaire des microsphères préparées se présente sous forme de la technologie X-STRAW de DS technology.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de sphéroïdes médicamenteux pelliculés renfermant des doses de 20 mg à 600 mg de Déférasirox ou l'un de ses sels acceptable sur le plan pharmaceutique par unité de prise sous forme d'un stylos X-Straw de DS technology.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la préparation des microsphères est réalisée par la méthode extrusion spheronisation.
3. Compositions caractérisées en ce que plusieurs excipients peuvent être utilisés pour l'obtention des microsphères tel que l'amidon, le phosphate calcique dibasique et de préférence la cellulose microcristalline qui reste la plus utilisée.
4. Compositions caractérisées en ce que plusieurs grades de cellulose microcristalline peuvent être utilisés et de préférence les Avicel RC et CL qui permettent d'avoir un taux de Déférasirox supérieur à 80%.
5. Compositions caractérisées en ce que la quantité de la cellulose microcristalline utilisée peut être réduite en ajoutant le monostearate de glycerol.
6. Compositions caractérisées en ce que la cellulose microcristalline peut être associée à d'autre excipients comme le bentonite et le kaolin (utilisé entre 5 à 10%) et de préférence le lactose.
7. Compositions caractérisées en ce que la cellulose microcristalline est utilisée pour à un pourcentage allant de 5 à 60%.
8. Compositions caractérisées en ce que des polymères synthétiques ou naturels, comme la gélatine, la PVP, ou la SCMC peuvent être incorporés dans le mélange sous forme solide ou en solution pendant le mélange.
9. Compositions caractérisées en ce que des excipients lipophiles, tels que la palmitostéarate de glycérol, la cire de carnauba, l'huile de ricin hydrogéné,

peuvent être incorporer dans le mélange afin d'obtenir des granules sphériques. C'est le cas également du PEG 400 ou du chitosan.

10. Compositions caractérisées en ce que la solution de mouillage est aqueuse. Elle renferme de préférence comme liant la Povidone et comme agent de mouillage le lauryl sulfate de sodium.

11. Procédé selon la revendication 6, caractérisé par le fait que la solution de mouillage peut également renfermer une fraction de la quantité de lactose à utiliser.

12. procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que le séchage est réalisé en lit d'air fluidisé.

13. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que les microsphères obtenues sont recouvertes d'une pellicule polymérique.

14. procédé selon la revendication 11, caractérisé par le fait que le pelliculage des microsphères est réalisé en lit d'air fluidisé ou par Spray-Drying.

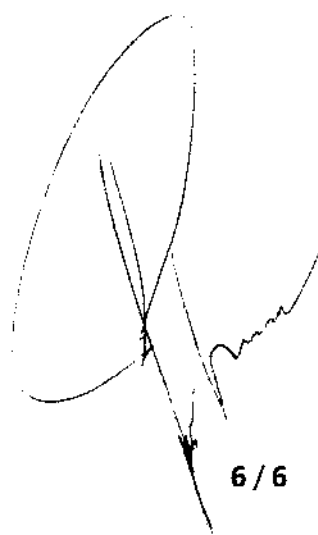
15. procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que les microsphères préparées sont présentées en monodose dans un dispositif X-Straw de DS technology.

RESUME

La présente invention concerne les microsphères médicamenteuses contenant un chélateur de fer destiné à la voie orale qui est le Déférasirox ou l'un de ses sels acceptable sur le plan pharmaceutique à une dose allant de 20 mg à 600 mg présentés sous forme de stylos X-STRAW de DS Technology et leur procédé de fabrication.

Les microsphères préparées ont une taille est inférieure à 1 mm. La fabrication se fait par le procédé d'extrusion-sphéronisation.

Les microsphères préparées seront remplies en mono-dose dans des stylos X-STRAW de DS technology.

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'R' followed by a cursive name.