
[21] Numéro de dépôt: TN/P/ 2015/165

[22] Date de dépôt: 30/04/2015

[51] CIB: A 61K 31/7072, 9/20

[54] Titre: Formulation de comprimés pelliculés à base de sofosbuvir cristalline ou amorphe à une dose de 400mg

[71] Titulaire: LABORATOIRES TAHA PHARMA (RESIDENCE TUNIS CARTHAGE , BLOC C -APP 5, BORJ BACCOUCHE 2027 ARIANA, Tunisia)

[72] Inventeur: Sofiène Zghidi

[86]

[31] [32] [33] Priorités:

[74] Mandataire: Sofiène Zghidi

Formulation de comprimés pelliculés à base de sofosbuvir cristalline ou amorphe à une dose de 400 mg.

DESCRIPTION

La présente invention concerne les comprimés pelliculés à base de sofosbuvir ou l'un de ses sels acceptable sur le plan pharmaceutique à une dose de 400 mg.

Environ 185 millions de personnes dans le monde sont infectées par le virus de l'hépatite C (VHC). Jusqu'à 20% de ces patients développeront une cirrhose et un quart va progresser vers un stade avancé ou un carcinome hépatocellulaire. Jusqu'à la fin de 2013, le traitement de l'hépatite C de génotype 1 était la combinaison de l'interféron pégylé et laribavirine, et, plus récemment, un médicament antiviral à action directe. Ces régimes sont difficiles à tolérer en raison des effets indésirables associés. Le sofosbuvir liscencé en 2013 par la FDA montre en traitement oral une meilleure réponse clinique et sa forme orale contribue à l'amélioration de l'observance chez les patients.

En plus, Sofosbuvir offre la première alternative thérapeutique sans interféron (en particulier pour les génotypes du VHC 2 et 3) et , en combinaison avec pegIFN et ribavirine , raccourcit la durée de la thérapie du VHC de génotype 1.

Dans ce cadre, la présente invention a pour but de préparer des comprimés pelliculés de sofosbuvir ou l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique à une dose de 400mg.

La fabrication de ses comprimés est réalisée soit par compression directe soit par granulation sèche et de préférence par compactage.

Plusieurs excipients peuvent être utilisés pour l'obtention des comprimés :

- un diluent tel que le phosphate dicalcique , la cellulose , des sucres compressibles , phosphate de calcium dibasique dihydraté , le lactose , le mannitol , la cellulose microcristalline , l'amidon , le phosphate de calcium tribasique , et des combinaisons de ceux-ci et de préférence la combinaison cellulose microcrystalline mannitol.

- un désintégrant tel que la croscarmellose sodique, la crospovidone , la cellulose microcristalline , amidon de maïs modifié , povidone , amidon prégélatinisé, le glycolate d'amidon sodique , et des combinaisons de ceux-ci et de préférence la croscarmellose sodique.

-un glidant tel que l'amidon et ses dérivés, la silice et des combinaisons de ceux-ci et de préférence la silice colloïdale anhydre

-un lubrifiant tel que le le stéarate de calcium, le stéarate de magnésium , le polyéthylèneglycol, le stéaryl fumarate de sodium , l'acide stéarique , le talc et leurs combinaisons et de préférence le stéarate de magnésium.

Plusieurs variétés de cellulose microcristalline peuvent être utilisé et de préférence on utilise la cellulose ph 102 ou ph 112. Le pourcentage en cellulose microcristalline varie de 8 à 35 %.

Le mannitol est utilisé entre 12 à 36%. de préférence on utilise le mannitol 100 SD ou 200 SD.

La croscarmellose sodique est utilisée de 0.5 à 5%.

La silice colloïdale anhydre varie de 0.1 à 1% et le stéarate de magnésium est utilisé entre 0.25 à 5%.

Le sofosbuvir est utilisé à un pourcentage allant de 30 à 60 % du mélange final.

La mase théorique du comprimé varie de 600 à 1200 mg de façon à avoir un dosage unitaire en sofosbuvir de 400 mg.

Procédé par compression directe :

Le procédé s'organise comme suit :

1-Tamisage :

Les excipients utilisés sont pesés et tamisés chacun à part de préférence sur un tami 20 Mesh.

2-mélange :

le sofosbuvir, la cellulose microcristalline, le mannitol et la croscarmellose sont mélangés durant 5 à 30 min.

3-prémélange :

La silice colloïdale, le stéarate de magnésium ainsi qu'une partie du mélange précédant (de préférence un tiers) sont mélangés durant 5 à 10 min.

4-lubrification :

Le pré-mélange obtenu est ajouté au mélange initial et le tout subit un mélange final durant 5 à 15 min.

5-compression

La force de compression varie d'une manière à avoir une dureté entre 50 et 200 N permettant d'avoir un délitement inférieur à 15 min.

6- pelliculage

Procédé par granulation sèche :

Le procédé s'organise comme suit :

La phase interne du granulé à préparer peut renfermer la totalité ou une partie du liant, du désintégrant et du glidant ainsi que la totalité de la substance active.

Les composants de la phase interne sont mélangés pendant 5 à 20 min et granulés de préférence par compactage.

Les composants de la phase externe sont ajoutés et mélangés pendant 5 à 20 min.

Pour la compression, La force de compression varie d'une manière à avoir une dureté entre 50 et 200 N permettant d'avoir un délitement inférieur à 15 min.

Les comprimés préparés subissent un pelliculage.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de comprimés pelliculés à base de sofosbuvir cristalline ou amorphe à une dose de 400 mg.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la préparation des comprimés est réalisée par compression directe ou par granulation sèche.
3. Compositions caractérisées en ce que plusieurs diluants peuvent être utilisés pour l'obtention des comprimés tel que le phosphate dicalcique , la cellulose , des sucres compressibles , phosphate de calcium dibasique dihydraté , le lactose , le mannitol , la cellulose microcristalline , l'amidon , le phosphate de calcium tribasique , et des combinaisons de ceux-ci et de préférence la combinaison cellulose microcristalline mannitol. .
4. Compositions caractérisées en ce que plusieurs désintégrant peuvent être utilisés tel que la croscarmellose sodique, la crospovidone , la cellulose microcristalline , amidon de maïs modifié , povidone , amidon prégélatinisé, le glycolate d'amidon sodique , et des combinaisons de ceux-ci et de préférence la croscarmellose sodique.
5. Compositions caractérisées en ce que plusieurs glidants peuvent être utilisés tel que l'amidon et ses dérivés, la silice et des combinaisons de ceux-ci et de préférence la silice colloïdale anhydre
- 6 . Compositions caractérisées en ce que plusieurs lubrifiants peuvent être utilisés tel que le le stéarate de calcium, le stéarate de magnésium, le polyéthylèneglycol, le stéarylfumarate de sodium, l'acide stéarique, le talc et leurs combinaisons et de préférence le stéarate de magnésium.
7. Compositions caractérisées en ce que plusieurs grades de cellulose microcristalline peuvent être utilisés et de préférence les ph 102 et 112, la cellulose est utilisée de préférence entre 8 à 35%.
8. compositions caractérisées en ce que Le mannitol est utilisé entre 12 à 36%. de préférence on utilise le mannitol 100 SD ou 200 SD.
9. compositions caractérisées en ce que Le pourcentage en diluants varie de 25 à 70 %.

10. compositions caractérisées en ce que Le pourcentage en désintégrant varie de 0.5 à 5 %.

11. compositions caractérisées en ce que Le pourcentage en lubrifiant varie de 0.25 à 5 %.

12. compositions caractérisées en ce que Le pourcentage en glidant varie de 0.1à 1 %.

13. Indications thérapeutiques: sofosbuvir est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes.

ABREGE

La présente invention concerne les comprimés pelliculés à base de sofosbuvir cristalline ou amorphe à une dose de 400 mg destinés au traitement de l'hépatite C.

Les comprimés sont préparés soit par compression directe soit par granulation sèche.