



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/10/28  
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2003/05/15  
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2013/05/14  
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2004/05/05  
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2002/003690  
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2003/039520  
 (30) Priorité/Priority: 2001/11/05 (FR01/14269)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 9/20* (2006.01),  
*A61J 3/10* (2006.01), *A61K 31/167* (2006.01),  
*A61K 47/00* (2006.01), *A61K 9/00* (2006.01),  
*A61K 9/26* (2006.01), *A61K 9/50* (2006.01)  
 (72) Inventeurs/Inventors:  
 GENDROT, EDOUARD, FR;  
 NOURI, NOURREDINE, FR;  
 SUPLIE, PASCAL, FR  
 (73) Propriétaire/Owner:  
 ETHYPHARM, FR  
 (74) Agent: GOUDREAU GAGE DUBUC

(54) Titre : **COMPRIME ORODISPERSIBLE PRESENTANT UNE GRANDE HOMOGENEITE ET SON PROCEDE DE PREPARATION**  
 (54) Title: **ORODISPERSIBLE TABLET HAVING HIGH HOMOGENEITY AND THE PREPARATION METHOD THEREOF**

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention porte sur un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désintégrer dans la bouche au contact de la salive en moins de 40 secondes, de préférence en moins de 30 secondes, et en formant une suspension facile à avaler, qui est à base d'au moins une matière active sous forme de microcristaux ou de microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients mélange se présentant sous forme de grains, ledit mélange d'excipients présentant la composition suivante: de 60 à 85% d'un diluant, de 3% à 20% d'un agent de désagrégation; de 1% à 8% d'un édulcorant; de 0% à 5% d'un agent d'écoulement; de 0% à 10% d'un liant; de 0% à 10% d'un agent perméabilisant, un agent gonflant et/ou d'un agent lubrifiant; les pourcentages étant des pourcentages en poids par rapport au poids total des grains d'excipients, les grains d'excipients ayant une granulométrie médiane comprise entre +30 et -30%, de préférence entre +10 et -10%, par rapport à la dimension des microcristaux ou microgranules enrobés.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
15 mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/039520 A1

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 9/26, 9/50
- (74) Mandataires : TOUATI, Catherine etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR02/03690
- (81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Date de dépôt international : 28 octobre 2002 (28.10.2002)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) Données relatives à la priorité : 01/14269 5 novembre 2001 (05.11.2001) FR
- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : ETHY-PHARM [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550 Houdan (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : GENDROT, Edouard [FR/FR]; 24, rue de Dreux, F-28500 Garnay (FR). NOURI, Nourredine [FR/FR]; 10, boulevard de la République, F-06400 Cannes (FR). SUPLIE, Pascal [FR/FR]; 11, rue du 8 mai 1945, F-27400 Montataire (FR).
- Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**  
— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*
- Publiée :**  
— *avec rapport de recherche internationale*  
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ORODISPERSIBLE TABLET HAVING HIGH HOMOGENEITY AND THE PREPARATION METHOD THEREOF

(54) Titre : COMPRIME ORODISPERSIBLE PRESENTANT UNE GRANDE HOMOGENEITE ET SON PROCEDE DE PREPARATION

(57) Abstract: The invention relates to a rapid-disintegrating tablet of the type which is intended to disintegrate in the mouth on contact with the saliva in less than 40 seconds, preferably in under 30 seconds, and which forms an easy-to-swallow suspension. The inventive tablet is made from at least one active material which takes the form of coated microcrystals or microgranules and a mixture of excipients in the form of grains. The aforementioned mixture of excipients has the following composition: between 60 and 85 % of a diluent; between 3 and 20 % of a decomposing agent; between 1 and 8 % of a sweetening agent; between 0 and 5 % of a gliding agent; between 0 and 10 % of a binder; and between 0 and 10 % of a permeabilising agent, a swelling agent and/or a lubricant. The above-mentioned percentages are weight percentages in relation to the total weight of the grains of the excipients. Said excipient grains have a median particle size of between +30 and -30 %, and preferably between +10 and -10 %, in relation to the dimension of the coated microcrystals or microgranules.

(57) Abrégé : La présente invention porte sur un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désintégrer dans la bouche au contact de la salive en moins de 40 secondes, de préférence en moins de 30 secondes, et en formant une suspension facile à avaler, qui est à base d'au moins une matière active sous forme de microcristaux ou de microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients mélange se présentant sous forme de grains, ledit mélange d'excipients présentant la composition suivante: de 60 à 85% d'un diluant, de 3% à 20% d'un agent de désagrégation; de 1% à 8% d'un édulcorant; de 0% à 5% d'un agent d'écoulement; de 0% à 10% d'un liant; de 0% à 10% d'un agent perméabilisant, un agent gonflant et/ou d'un agent lubrifiant; les pourcentages étant des pourcentages en poids par rapport au poids total des grains d'excipients, les grains d'excipients ayant une granulométrie médiane comprise entre +30 et -30%, de préférence entre +10 et -10%, par rapport à la dimension des microcristaux ou microgranules enrobés.

WO 03/039520 A1

**WO 03/039520 A1**



---

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

COMPRIME ORODISPERSIBLE PRESENTANT UNE GRANDE HOMOGENEITE  
ET SON PROCEDE DE PREPARATION.

5           La présente invention a pour objet un comprimé  
orodispersible, c'est à dire un comprimé à dispersion  
rapide du genre de ceux qui se désagrègent dans la bouche  
en moins de 40 secondes et même en moins de 30 secondes.  
Elle vise également le procédé de préparation de ce  
10 comprimé.

Les comprimés à délitement rapide déjà connus par  
exemple ceux décrits par la Société Prographarm dans  
FR2679451,                           FR2766089,   FR2785538,   donnent  
satisfaction mais pourraient être améliorés du point de vue  
15 de l'homogénéité de la répartition de la matière active au  
sein du comprimé et d'un comprimé à l'autre,  
particulièrement lorsque le dosage unitaire de ce dernier  
est faible ou modéré, représentant par exemple moins de 25%  
de la masse unitaire du comprimé. Il arrive que des  
20 hétérogénéités de répartition de la ou des matières actives  
au sein du comprimé se présentent, pouvant entraîner des  
modifications de caractère physico-chimique des comprimés.

L'invention a pour but, surtout, de remédier à ces  
inconvenients et de fournir des comprimés présentant une  
25 grande homogénéité de la répartition en matière active au  
sein du comprimé et d'un comprimé à l'autre, tout en  
maintenant une abrasion (mesurée comme indiqué dans la  
pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1- abrasion des  
comprimés", janvier 1993)) inférieure à 2%, et présentant  
30 un excellent temps de délitement au contact de la bouche et  
une palatabilité agréable, caractéristiques essentielles  
des comprimés décrits précédemment par la Société  
Demanderesse.

De façon surprenante et inattendue, la Société Demanderesse a trouvé que toutes ces propriétés pouvaient être réunies dans un comprimé comprenant des microcristaux ou microgranules de matière active enrobée et un mélange d'excipients se présentant sous la forme de grains, en choisissant un mélange approprié d'excipients et en respectant un rapport de granulométrie précis entre les microgranules et les grains d'excipient.

Ainsi, la présente invention porte sur des comprimés à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désintégrer dans la bouche au contact de la salive en moins de 40 secondes, de préférence en moins de 30 secondes, et en formant une suspension facile à avaler, qui sont à base d'au moins une matière active sous forme de microcristaux ou de microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients sous forme de grains, le mélange d'excipients comprenant notamment:

- de 60 à 85% d'un diluant,
- de 3% à 20% d'un agent de désagrégation,
- de 1% à 8% d'un édulcorant,
- de 0% à 5% d'un agent d'écoulement,
- de 0% à 10% d'un liant,
- de 0% à 10% d'un agent perméabilisant, d'un agent gonflant et/ou d'un agent lubrifiant,

les pourcentages étant des pourcentages en poids par rapport au poids total des grains d'excipients, et les grains d'excipients ayant une granulométrie médiane comprise entre +30 et -30%, de préférence entre +10 et -10%, par rapport à la dimension des microcristaux ou microgranules enrobés.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, le mélange d'excipients peut en outre comprendre au moins un agent aromatisant et/ou au moins un colorant.

Le temps de délitement dans la bouche correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension  
5 résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.

Le mélange d'excipients sous forme de grains entrant dans la constitution des comprimés conformes à l'invention comprend un diluant, un agent de désagrégation, un  
10 édulcorant, un agent d'écoulement, et éventuellement d'autres excipients choisis dans le groupe comprenant notamment un liant, un agent gonflant, un agent lubrifiant, un colorant et un agent aromatisant.

Le diluant entrant dans la constitution des grains d'excipients est choisi dans le groupe comprenant notamment  
15 les polyols de moins de 13 atomes de carbone, en particulier le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le maltitol, les celluloses microcristallines, les sucres et dérivés, le phosphate dicalcique et ses dérivés, la glycine  
20 et autres acides aminés pharmaceutiquement compatibles, et leurs dérivés, le lactose et ses dérivés, et leurs mélanges.

L'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique  
25 réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone, le carboxyméthylamidon et leurs mélanges.

L'édulcorant entrant dans la constitution des grains d'excipients est choisi dans le groupe comprenant notamment  
30 l'aspartam, l'acesulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, le sucralose et leurs mélanges.

L'agent d'écoulement est choisi dans le groupe comprenant notamment la silice colloïdale hydrophobe connue sous le nom de marque Aerosil® R 972

Le liant entrant dans la constitution des grains d'excipients est choisi dans le groupe comprenant notamment l'acide alginique, l'alginate de sodium, l'amidon, l'amidon prégélatinisé, la carboxyméthylcellulose, la dextrine, la gélatine, le sirop de glucose, la gomme guar, les huiles végétales hydrogénées, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, le silicate de magnésium et d'aluminium, les maltodextrines, la méthylcellulose, l'oxyde de polyéthylène, les polyméthacrylates, la povidone, la copovidone les polyéthylène glycols, les celluloses microcristallines, les sucres et leurs dérivés, et leurs mélanges.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le liant est choisi dans le groupe comprenant l'acide alginique, l'alginate de sodium, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, le silicate de magnésium et d'aluminium, la méthylcellulose, l'amidon, l'amidon prégélatinisé et leurs mélanges.

De façon particulièrement avantageuse, le liant est choisi dans le groupe comprenant l'amidon de maïs, l'amidon prégélatinisé, l'hydroxypropylcellulose, les maltodextrines et leurs mélanges.

L'agent perméabilisant pouvant entrer dans la constitution des grains d'excipients est choisi dans le groupe des silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, telles que la silice précipitée connue sous le nom de marque Syloid® ou la silice colloïdale connue sous le nom de marque Aerosil®, les maltodextrines,

les  $\beta$ -cyclodextrines, le polyoxyéthylène glycol micronisé et ses dérivés, et leurs mélanges.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, l'agent perméabilisant est la silice précipitée connue sous le nom de marque Syloid® FP 244.

Selon une réalisation spécifique, le comprimé de la présente invention, est caractérisé par le fait que les grains d'excipients peuvent en outre comprendre un arôme sous forme liquide ou de préférence sous forme pulvérulente ou particulaire, ajouté préférentiellement par mélange après la fabrication du granulé d'excipient proprement dit.

L'agent aromatisant et le colorant pouvant entrer dans la constitution des grains d'excipients sont choisis parmi ceux qui sont pharmaceutiquement acceptables. Ils sont choisis selon les caractéristiques organoleptiques souhaitées pour le produit final et de façon à masquer au mieux le goût résiduel de la matière active.

L'agent gonflant pouvant entrer dans la constitution des grains d'excipients est choisi dans le groupe comprenant notamment l'amidon, un amidon modifié ou la cellulose microcristalline.

Selon une réalisation spécifique, le comprimé de la présente invention est caractérisé par le fait que le comprimé peut en outre comprendre un libérifiant sous forme pulvérulente réparti à la surface du comprimé.

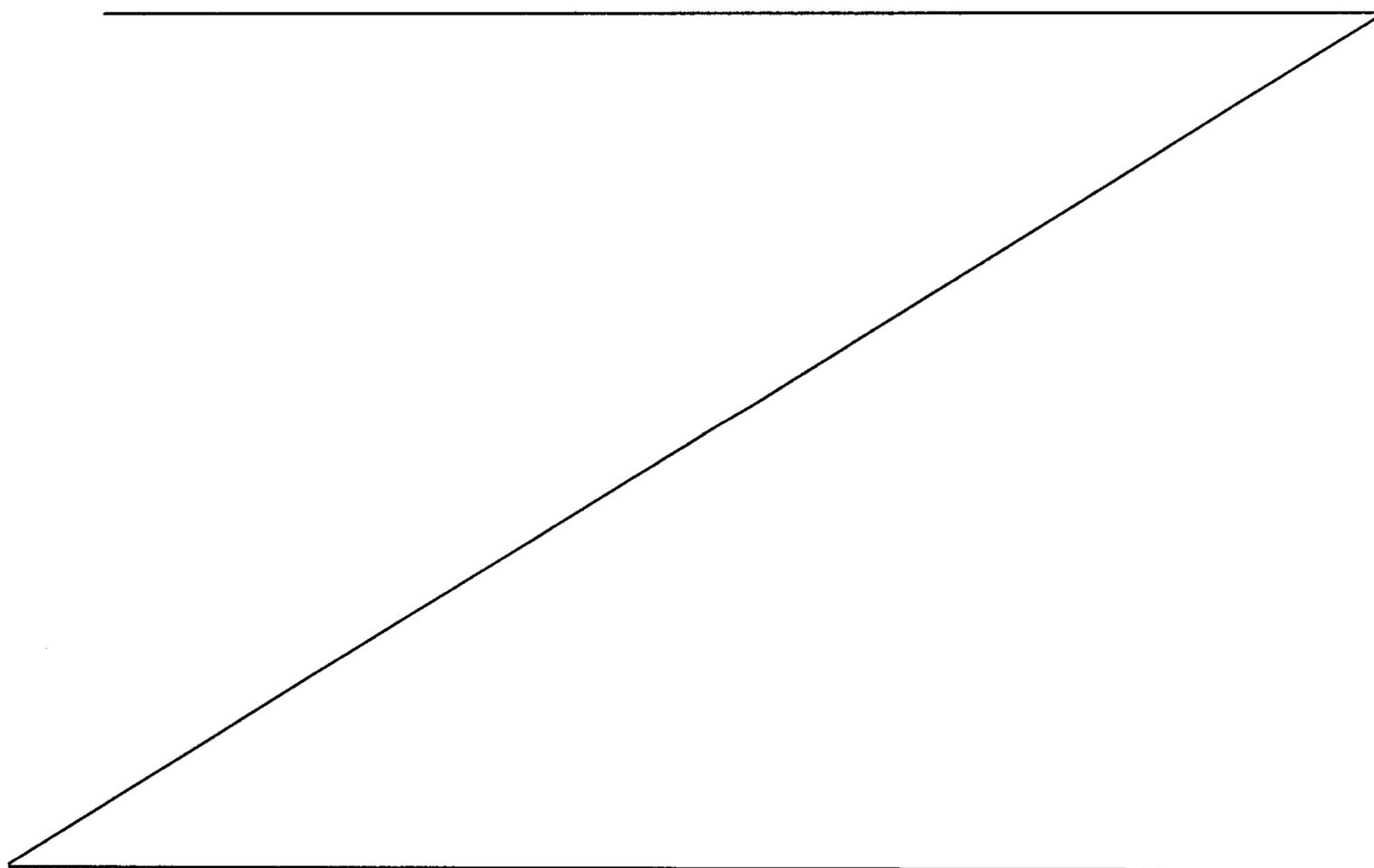
L'agent lubrifiant pouvant entrer dans la constitution des grains d'excipients est choisi dans le groupe comprenant notamment l'acide stéarique, le stéarate de magnésium, le sodium stéaryl fumarate, le polyoxyéthylène glycol micronisé (Macrogol™ 6000 micronisé), la leukine, le sodium benzoate et leurs mélanges.

**5a)**

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, l'agent lubrifiant peut également être présent ou être exclusivement présent à la surface du comprimé final. L'agent lubrifiant peut également être sous forme pulvérulente réparti à la surface du comprimé.

L'agent aromatisant peut être liquide ou solide. Il peut être combiné à des exhausteurs de goût, tel que l'acide citrique, des agents rafraîchissants tels que le menthyl lactate et ses dérivés, et tout autre excipient permettant l'obtention de qualités gustatives satisfaisantes.

Selon différents modes d'introduction, au moins un aromatisant, ou au moins un colorant ou les deux peuvent être introduits, soit lors de la



fabrication du granulé d'excipient, soit après la fabrication de ce granulé par opération de mélange.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'arôme est introduit après la fabrication du granulé d'excipient, par  
5 mélange avec ce dernier.

Les comprimés selon l'invention sont adaptés pour la mise en œuvre de tout type de matière active se présentant sous forme de microcristaux ou pouvant être granulée.

La matière active peut être choisie dans le groupe  
10 comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les  
15 anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les  
20 antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les  
25 myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants,  
30 les hypnotiques, les antinauséux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

Les comprimés conformes à l'invention sont particulièrement adaptés aux matières actives utiles dans les traitements destinés aux enfants ou aux personnes âgées compte tenu de leur facilité de prise.

5 La matière active est présente dans le comprimé sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés.

La taille des particules de matière active varie entre 10 et 30  $\mu\text{m}$ .

10 L'enrobage des microcristaux ou microgranules de matière active peut être l'un de ceux décrits dans les demandes de brevet FR2679451, FR2761605, et FR2778848.

La composition de la couche fonctionnelle d'enrobage est choisie en fonction des caractéristiques de masquage de goût et/ou de libération de matière active souhaitées.

15 Selon un mode de réalisation avantageux les comprimés de l'invention sont tels que la dimension moyenne des microcristaux ou microgranules enrobés de matière active est de 100 $\mu\text{m}$  à 500 $\mu\text{m}$ , de préférence de 200 $\mu\text{m}$  à 400 $\mu\text{m}$  et la dimension des grains d'excipients est de 70 $\mu\text{m}$  à 650 $\mu\text{m}$ , de  
20 préférence de 180 $\mu\text{m}$  à 440 $\mu\text{m}$ .

Les comprimés conformes à l'invention présentent une abrasion très faible, qui est inférieure à 2% telle que mesurée selon le protocole décrit dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1- abrasion des comprimés",  
25 janvier 1993).

Cette abrasion très faible permet d'utiliser des méthodes industrielles classiques de transfert et de conditionnement des comprimés ne nécessitant pas de précautions particulières et permettant une grande rapidité  
30 d'exécution. Par ailleurs, le conditionnement retenu peut être un conditionnement classique de comprimés sensibles à l'humidité.

Selon un mode de réalisation avantageux, la composition pondérale des comprimés conformes à l'invention est la suivante:

- 5 - 30% à 50%, de préférence 35 à 45% de microcristaux ou microgranules enrobés de matière active;
- 50% à 70%, de préférence 55 à 65% de grains d'excipients;
- 0 à 10%, de préférence moins de 5% d'agent aromatisant;
- 10 - et 0 à 6%, de préférence moins de 2% de lubrifiant réparti à la surface du comprimé.

La présente invention porte également sur le procédé de préparation de ces comprimés.

Le procédé consiste en les étapes suivantes :

- 15 - préparation des microcristaux ou microgranules enrobés,
- préparation des grains d'excipients,
- éventuellement, addition d'au moins un arôme et/ou au moins un colorant, sur le mélange de grains d'excipients,
- 20 - mélange des microcristaux ou microgranules enrobés de matière active et des grains d'excipients,
- et compression du mélange.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne un procédé de préparation de comprimé de la présente invention, caractérisé par le fait qu'il comprend:

- préparer les microcristaux ou microgranules enrobés de matière active;
- granuler par voie humide le mélange d'excipients;
- éventuellement ajouter un arôme et un colorant aux grains d'excipients;
- mélanger les grains d'excipients ainsi obtenus avec les microcristaux ou microgranules enrobés de matière active;
- et comprimer à sec le mélange ainsi obtenu.

**8a)**

Selon un mode de réalisation particulier, le procédé de préparation de comprimé de la présente invention est caractérisé par le fait que le comprimé comprend en outre au moins un agent aromatisant ou au moins un agent colorant ou les deux.

Selon un mode de réalisation particulier, le procédé de préparation de comprimé de la présente invention est caractérisé par le fait que l'agent aromatisant est sous forme liquide ou pulvérulente ou particulaire.

Selon un mode de réalisation particulier, le procédé de préparation de comprimé de la présente invention est caractérisé par le fait que le comprimé comprend un agent aromatisant et que l'agent aromatisant est sous forme liquide ou pulvérulente ou particulaire.

Selon un mode de réalisation particulier, le procédé de préparation de comprimé de la présente invention est caractérisé par le fait que le comprimé comprend en outre un lubrifiant sous forme pulvérulente réparti à la surface du comprimé.

Selon un mode de réalisation particulier, la présente invention concerne un procédé de préparation de comprimé caractérisé par le fait que la composition pondérale du comprimé obtenu est la suivante:

- 30% à 50% de microcristaux ou microgranules enrobés de matière active;
- 50% à 70% de grains d'excipients;
- 0 à 10% d'agent aromatisant; et
- 0 à 6% de lubrifiant sous forme pulvérulente réparti à la surface du comprimé.

Selon un autre mode de réalisation particulier, la présente invention concerne un procédé de préparation de comprimé caractérisé par le fait que la composition pondérale du comprimé obtenu est la suivante:

- 35 à 45% de microcristaux ou microgranules enrobés de matière active;
- 55 à 65% de grains d'excipients;
- moins de 5% d'agent aromatisant; et

**8b)**

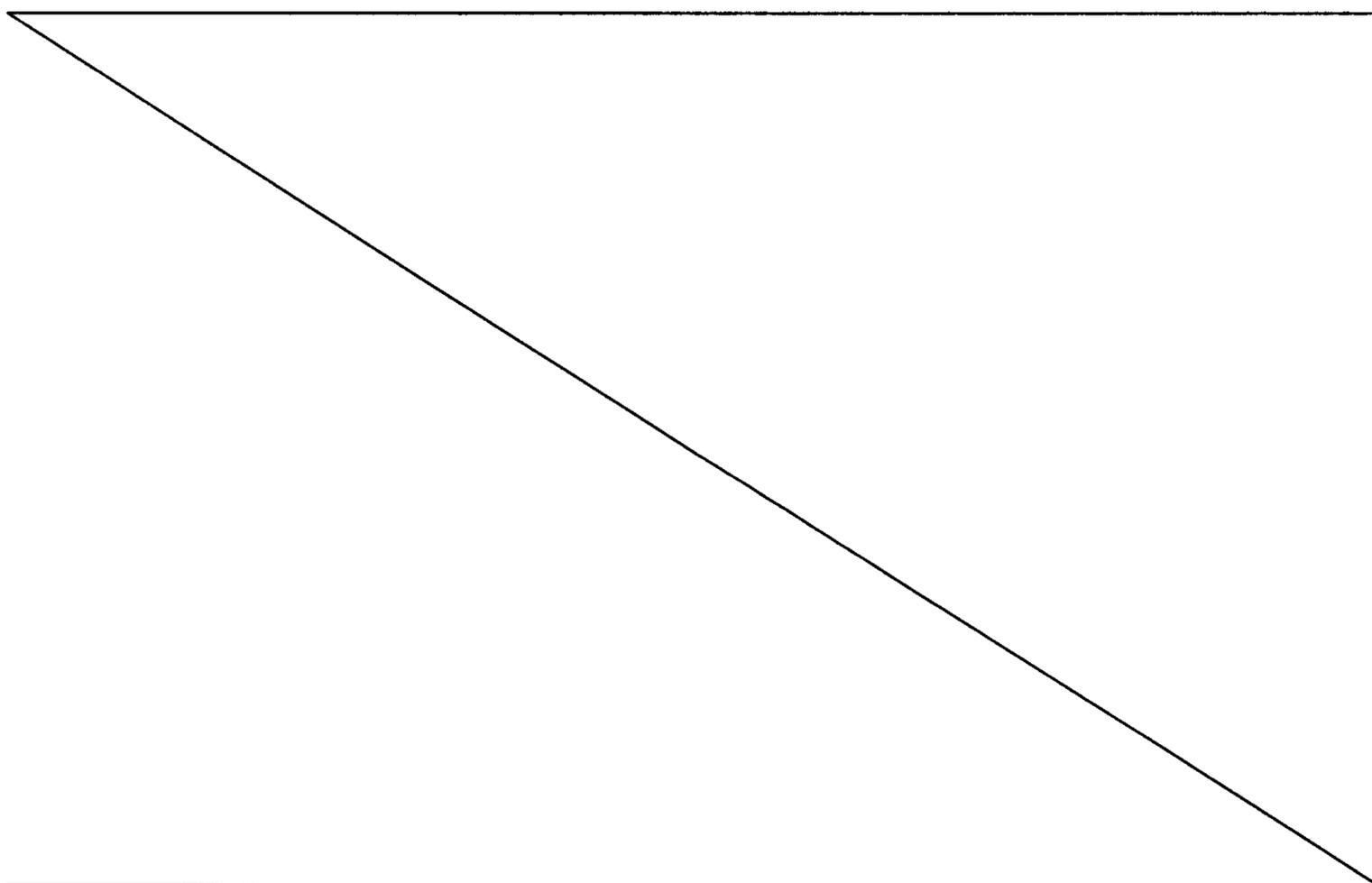
- moins de 2% de lubrifiant sous forme pulvérulente réparti à la surface du comprimé.

Les microcristaux ou microgranules enrobés de matière active peuvent être préparés comme décrit dans les demandes de brevet FR2679451 et FR2816507.

Les grains d'excipients sont préparés par granulation humide du mélange d'excipients.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'eau est utilisée comme agent mouillant pour la granulation.

L'étape finale de compression est facile à réaliser étant donné que le mélange des microcristaux ou microgranules enrobés et des grains d'excipients est très homogène, il n'y a donc pas de démélange.



Les comprimés obtenus présentent une grande homogénéité entre eux et une grande homogénéité de la répartition des excipients et donc une abrasion très faible.

5 Par ailleurs, un avantage supplémentaire est obtenu par la mise en œuvre de la présente invention. La compression finale étant très aisée, elle peut être réalisée par des agents non spécialisés. Ainsi, il est possible d'acheminer séparément les microcristaux ou  
10 microgranules enrobés de matière active et les grains d'excipients et de procéder à la compression sur le lieu de la commercialisation. Ceci afin de diminuer les problèmes d'acheminement de produits très sensibles à l'eau.

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des  
15 exemples qui suivent et qui ne sont pas limitatifs mais relatifs à des modes de réalisation avantageux de l'invention.

#### EXEMPLES

##### 20 Exemple 1 : Préparation de grains d'excipients

Dans un mélangeur, on introduit 4866g de Mannitol 60, 850g de Kollidon™ CL, 284g d'aspartam et 300g de L-HPC LH 21. On homogénéise pendant 5 minutes ce mélange puis on mouille ce mélange avec 2,5l d'eau pendant 1 minutes. Le  
25 mélange obtenu est versé dans un appareil de démottage puis dans un granulateur à grilles de 1,5mm, de type Alexanderwerk. Le mélange est ensuite séché dans un sécheur à lit d'air de type Glatt™ GPCG3. Les grains obtenus sont alors tamisés sur grille de 0,8mm.

30 La répartition granulométrique des grains d'excipients ainsi préparés est comprise entre 80µm et 610µm.

La granulométrie est centrée sur 450 µm.

Les grains sont ensuite imprégnés d'arôme banane liquide.

**Exemple 2: Préparation de comprimés de paracétamol.**

5 On introduit les microcristaux de paracétamol dans une installation à lit d'air fluidisé et on pulvérise sur les microcristaux une dispersion dans l'éthanol d'EUDRAGIT E 100, d'EUDRAGIT™ NE 30 D et de silice colloïdale de façon à obtenir des microcristaux enrobés avec 10% de polymère.

10 La répartition granulométrique des microcristaux enrobés ainsi obtenus est de 290-619µm avec un pic à 440µm.

On mélange alors les microcristaux enrobés de paracétamol ainsi obtenus avec des grains d'excipients tels que préparés dans l'exemple 1, dans une proportion en poids  
15 de 65% de grains d'excipients pour 35% de microgranules enrobées de paracétamol.

Le mélange ainsi obtenu est comprimé sur une compresseuse de type Fette™ à l'aide de poinçons de 12 à une force de compression de 9,5KN.

20 La dureté des comprimés obtenus est de 35 à 40N. Cette dureté a été mesurée à l'aide d'un appareil de mesure de résistante à la rupture de type Erweka™.

Le temps de désagrégation en bouche est de 10 secondes environ. Ce temps correspond à la durée qui sépare, d'une  
25 part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.

L'abrasion est de 0,4%. L'abrasion est mesurée selon  
30 le protocole décrit dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1- abrasion des comprimés", janvier 1993).

## REVENDICATIONS

**1.** Comprimé à délitement rapide se désintégrant dans la bouche au contact de la salive en moins de 40 secondes, et formant une suspension facile à avaler, qui est à base d'au moins une matière active sous forme de microcristaux ou de microgranules enrobés et de grains d'excipients préparés par granulation humide d'un mélange d'excipients, ledit mélange d'excipients se présentant sous forme de grains d'excipients comprenant:

- de 60 à 85% d'un diluant,
- de 3% à 20% d'un agent de désagrégation,
- de 1% à 8% d'un édulcorant,
- de 0% à 5% d'un agent d'écoulement,
- de 0% à 10% d'un liant, et
- de 0% à 10% d'un agent perméabilisant, d'un agent gonflant et d'un agent lubrifiant,

les pourcentages étant des pourcentages en poids par rapport au poids total des grains d'excipients, et par le fait que les grains d'excipients ont une granulométrie médiane comprise entre +30 et -30%, par rapport à la dimension des microcristaux ou microgranules enrobés.

**2.** Comprimé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il se désintègre dans la bouche au contact de la salive en moins de 30 secondes.

**3.** Comprimé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que les grains d'excipients ont une granulométrie médiane comprise entre +10 et -10%, par rapport à la dimension des microcristaux ou microgranules enrobés.

**4.** Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que le diluant est un polyol de moins de 13 atomes de carbone, une cellulose microcristalline, un sucre, un dérivé de sucre, le phosphate dicalcique, un dérivé du phosphate dicalcique, un acide aminé pharmaceutiquement compatible, un dérivé d'un acide aminé pharmaceutiquement compatible, le lactose, un dérivé du lactose, ou un mélange de deux ou plusieurs de ces diluants; et que l'agent de désagrégation est la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone, le carboxyméthylamidon, ou un mélange de deux ou plusieurs de ces agents de désagrégation.

**5.** Comprimé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que l'acide aminé pharmaceutiquement compatible est la glycine.

**6.** Comprimé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que le diluant est le mannitol, le xylitol, le sorbitol ou le mannitol.

**7.** Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le liant est l'acide alginique, l'alginate de sodium, l'amidon, l'amidon pré-gélatinisé, la carboxyméthylcellulose, la dextrine, la gélatine, le sirop de glucose, la gomme guar, une huile végétale hydrogénée, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropyl-cellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, le silicate de magnésium, le silicate d'aluminium, une maltodextrine, la méthylcellulose, l'oxyde de polyéthylène, un polyméthacrylate, la copovidone, la povidone, un polyéthylène glycol, une cellulose microcristalline, un sucre, un dérivé du sucre, ou un mélange de deux ou plusieurs de ces liants.

- 8.** Comprimé selon l'une quelconque des revendications **1 à 7**, caractérisé par le fait que le comprimé comprend en outre au moins un agent aromatisant ou au moins un colorant ou les deux.
- 9.** Comprimé selon l'une quelconque des revendications **1 à 7**, caractérisé par le fait que le mélange d'excipients se présentant sous forme de grains d'excipients comprend en outre au moins un agent aromatisant et au moins un colorant.
- 10.** Comprimé selon la revendication **8 ou 9**, caractérisé par le fait que l'agent aromatisant est sous forme liquide ou pulvérulente ou particulaire.
- 11.** Comprimé selon l'une quelconque des revendications **1 à 10**, caractérisé par le fait que le comprimé comprend en outre un lubrifiant sous forme pulvérulente réparti à la surface du comprimé.
- 12.** Comprimé selon l'une quelconque des revendications **1 à 8**, caractérisé par le fait que sa composition pondérale est la suivante:  
30% à 50% de microcristaux ou microgranules enrobés de matière active ;  
50% à 70% de grains d'excipients;  
0 à 10% d'agent aromatisant; et  
0 à 6% de lubrifiant sous forme pulvérulente réparti à la surface du comprimé.
- 13.** Comprimé selon la revendication **12**, caractérisé par le fait que sa composition pondérale est la suivante:  
35 à 45% de microcristaux ou microgranules enrobés de matière active ;  
55 à 65% de grains d'excipients;  
moins de 5% d'agent aromatisant; et  
moins de 2% de lubrifiant sous forme pulvérulente réparti à la surface du comprimé.
- 14.** Comprimé selon l'une quelconque des revendications **1 à 13**, caractérisé par le fait que la dimension moyenne des microcristaux ou microgranules enrobés de matière active est de 100µm à 500µm et la dimension des grains d'excipients est de 70µm à 650µm.
- 15.** Comprimé selon la revendication **14**, caractérisé par le fait que la dimension moyenne des microcristaux ou microgranules enrobés de matière active est de 200µm à 400µm et la dimension des grains d'excipients est de 180µm à 440µm.
- 16.** Comprimé selon l'une quelconque des revendications **1 à 15**, caractérisé par le fait qu'il présente une abrasion, inférieure à 2% mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V. 5. 1- abrasion des comprimés", janvier 1993).
- 17.** Procédé de préparation de comprimé tel que défini dans l'une quelconque des revendications **1 à 7**, caractérisé par le fait qu'il comprend:  
- préparer les microcristaux ou microgranules enrobés de matière active;  
- granuler par voie humide le mélange d'excipients;  
- mélanger les grains d'excipients ainsi obtenus avec les microcristaux ou microgranules enrobés de matière active; et  
- comprimer à sec le mélange ainsi obtenu.

**18.** Procédé de préparation de comprimé tel que défini dans la revendication 9, caractérisé par le fait qu'il comprend :

- préparer les microcristaux ou microgranules enrobés de matière active;
- granuler par voie humide le mélange d'excipients;
- mélanger les grains d'excipients ainsi obtenus avec les microcristaux ou microgranules enrobés de matière active; et
- comprimer à sec le mélange ainsi obtenu.

**19.** Procédé de préparation de comprimé tel que défini dans la revendication 8, caractérisé par le fait qu'il comprend :

- préparer les microcristaux ou microgranules enrobés de matière active;
- granuler par voie humide le mélange d'excipients;
- ajouter le au moins un agent aromatisant ou le au moins un colorant ou les deux, sur le mélange de grains d'excipients;
- mélanger les grains d'excipients ainsi obtenus avec les microcristaux ou microgranules enrobés de matière active; et- comprimer à sec le mélange ainsi obtenu.

**20.** Procédé selon la revendication 18, caractérisé par le fait que l'agent aromatisant est sous forme liquide ou pulvérulente ou particulaire.

**21.** Procédé selon la revendication 19, caractérisé par le fait que le comprimé comprend un agent aromatisant et que l'agent aromatisant est sous forme liquide ou pulvérulente ou particulaire.

**22.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 21, caractérisé par le fait que le comprimé comprend en outre un lubrifiant sous forme pulvérulente réparti à la surface du comprimé.

**23.** Procédé selon la revendication 19, caractérisé par le fait que la composition pondérale du comprimé obtenu est la suivante:

- 30% à 50% de microcristaux ou microgranules enrobés de matière active;
- 50% à 70% de grains d'excipients;
- 0 à 10% d'agent aromatisant; et
- 0 à 6% de lubrifiant sous forme pulvérulente réparti à la surface du comprimé.

**24.** Procédé selon la revendication 23, caractérisé par le fait que la composition pondérale du comprimé obtenu est la suivante:

- 35 à 45% de microcristaux ou microgranules enrobés de matière active;
- 55 à 65% de grains d'excipients;
- moins de 5% d'agent aromatisant; et
- moins de 2% de lubrifiant sous forme pulvérulente réparti à la surface du comprimé.

**25.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 24, caractérisé par le fait que la dimension moyenne des microcristaux ou microgranules enrobés de matière active est de 100µm à 500µm et la dimension des grains d'excipients est de 70µm à 650µm.

**26.** Procédé selon la revendication 25, caractérisé par le fait que la dimension moyenne des microcristaux ou microgranules enrobés de matière active est de 200µm à 400µm et la dimension des grains d'excipients est de 180µm à 440µm.

**27.** Procédé selon l'une quelconque des revendications **17 à 26**, caractérisé par le fait que le comprimé obtenu présente une abrasion, inférieure à 2% mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V. 5. 1- abrasion des comprimés", janvier 1993).