



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61J 3/10	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/54725 (43) Date de publication internationale: 21 septembre 2000 (21.09.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00609 (22) Date de dépôt international: 14 mars 2000 (14.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/03230 16 mars 1999 (16.03.99) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): TALC DE LUZENAC [FR/FR]; F-09250 Luzenac (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ARSEGUEL, Didier [FR/FR]; Chemin du Guerrier, F-31450 Deyme (FR). BAEZA, Richard [FR/FR]; 1, rue de la Beauce, F-31100 Toulouse (FR). RODRIGUEZ, Fernand [FR/FR]; Bois des Dames, F-31320 Aureville (FR). TORTOSA, Florence [FR/FR]; 196, avenue du Comminges, F-31860 Labarthe sur Leze (FR). (74) Mandataire: CABINET BARRE LAFORGUE & ASSOCIES; 95, rue des Amidonniers, F-31000 Toulouse (FR).	(81) Etats désignés: CA, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: METHOD FOR MAKING PHARMACEUTICAL TABLETS BY COMPRESSION (54) Titre: PROCEDE DE FABRICATION DE COMPRIMES PHARMACEUTIQUES PAR COMPRESSION (57) Abstract The invention concerns a method for making pharmaceutical tablets by compressing a base powder, generally consisting of one or several binders, a disintegrating agent and the active principle. The invention is characterised in that, prior to compression, it consists in adding to the base powder, talc with a grain size distribution such that the mean diameter D ₅₀ is not more than 4.5 microns, advantageously between 0.5 and 2.5 microns, the cut diameter D ₉₅ being preferably not more than 15 microns. The method enables to obtain satisfactory mechanical lubrication when the tablets are compressed (enabling high production rates without excess heating or binding), while avoiding or limiting the use of an organic lubricant. (57) Abrégé L'invention concerne un procédé de fabrication de comprimés pharmaceutiques par compression d'une poudre de base, généralement composée d'un ou de plusieurs liants, d'un désintégrant et du principe actif. Selon l'invention, préalablement à la compression, on ajoute à la poudre de base, du talc présentant une répartition granulométrique telle que le diamètre moyen D ₅₀ soit inférieur ou égal à 4,5 microns, avantageusement compris entre 0,5 et 2,5 microns, le diamètre de coupure D ₉₅ étant de préférence inférieur ou égal à 15 microns. Le procédé permet d'obtenir une lubrification mécanique satisfaisante lors de l'opération de compression des comprimés (autorisant des cadences élevées sans échauffement excessif ni grippage), tout en évitant ou en limitant l'utilisation d'un lubrifiant organique.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE DE FABRICATION DE COMPRIMES PHARMACEUTIQUES PAR COMPRESSION

L'invention concerne un procédé de fabrication de comprimés
5 pharmaceutiques par compression d'une poudre de base, généralement composée
majoritairement d'au moins un liant (celluloses, lactoses, phosphates...), d'un
désintégrant (amidon,...) et d'un ou plusieurs principes actifs. Par "compression", on
entend le procédé classique, avec ou sans granulation préalable, consistant à amener
la poudre de base dans un moule, à comprimer celle-ci au moyen d'un poinçon de
10 compression, puis à éjecter le comprimé obtenu au moyen d'un poinçon d'éjection.

Tous les procédés classiques de fabrication de comprimés
(procédé de compression directe et procédé avec granulation préalable) posent un
problème d'écoulement de la poudre qui, à l'heure actuelle, est résolu soit par
addition d'un régulateur d'écoulement (terme anglais : "glidant") qui peut être de la
15 silice ou du talc, soit par une sélection appropriée des constituants de la poudre de
base (liant, désintégrant). Dans cette fonction de régulation d'écoulement, le talc
classiquement ajouté à la poudre de base donne de bons résultats consistant à
favoriser un écoulement naturel, uniforme et régulier dans la poudre sans prise en
masse. On pourra notamment se reporter à cet égard à la publication suivante :
20 "Shabbir Dawoodbhai and Christopher T. Rhodes, Drug. Dev. Ind. Pharm. 16(16),
2409-2429 (1990)".

Le procédé de compression pose un autre problème de
fabrication lors de la mise en œuvre de la compression. Cette opération étant réalisée
à très haute cadence (de l'ordre notamment de 250 000 comprimés par heure pour les
25 gros comprimés et 600 000 à 700 000 comprimés par heure pour les plus petits), il
est nécessaire que la poudre à comprimer soit parfaitement lubrifiée pour éviter un
grippage et un échauffement des outils de presse ainsi qu'un laminage des particules
de la poudre pouvant conduire à un risque de dégradation de celle-ci. A cet effet,
préalablement à la compression, on ajoute à la poudre de base un ou des lubrifiants

(terme anglais : "lubricant") qui ont pour fonction d'assurer une lubrification dans cette opération mécanique de compression. Cette lubrification mécanique se différencie fondamentalement de la régulation d'écoulement préalablement évoquée compte tenu des conditions totalement différentes des deux opérations. Il a été constaté que le talc qui donne satisfaction en tant que régulateur d'écoulement ne donne pas de résultats satisfaisants en tant que lubrifiant mécanique dans l'opération de compression. On pourra se reporter aux publications suivantes qui montrent les mauvaises performances du talc en tant que lubrifiant mécanique : "C.J. LEWIS and E. SHOTTON, J. Pharm. Pharmacol. 1965, 17, Suppl. 825-865" ; "Eino NELSON et al, J. Ameri. Pharmaceut. Ass. Vol. XLIII, N° 10, p. 596-602, Octobre 1954" ; "Artalejo Ortega B et al, Cienc. Pharm. 1998, 8(2) p. 59-68".

Ces mauvaises performances du talc comme lubrifiant mécanique ont conduit les fabricants de comprimés pharmaceutiques à ajouter à la poudre de base à comprimer un autre type de lubrifiants, à savoir des lubrifiants organiques tels que stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, triglycérides,... On pourra se référer aux publications évoquées ci-dessus qui montrent les bonnes performances de ces lubrifiants organiques comparées à celles du talc. Toutefois, ces lubrifiants organiques présentent de graves inconvénients spécifiques. D'une part ils entraînent une baisse notable des propriétés mécaniques du comprimé (dureté et résistance à la rupture) et celui-ci a une tendance à se casser ; d'autre part, ces lubrifiants organiques peuvent interférer avec le ou les principes actifs et réduire sa biodisponibilité en modifiant les cinétiques de dissolution (en particulier par enrobage total ou partiel). Enfin, il faut noter que ces lubrifiants organiques sont généralement coûteux et augmentent le coût des comprimés obtenus.

A la connaissance des inventeurs, le talc seul n'a jamais pu être utilisé en tant que lubrifiant mécanique en raison de ses performances médiocres comme indiqué ci-dessus. Toutefois, on a proposé d'utiliser des combinaisons lubrifiant organique/talc. On a pu constater que la combinaison du talc et d'un lubrifiant organique a des effets complexes et que, dans certains cas, elle réduit les

performances de lubrification tandis qu'elle augmente celles-ci dans d'autres cas. On se reportera à la publication suivante qui étudie les résultats obtenus par cette combinaison talc/lubrifiant organique : "Birgit MECHTERSHEIMER and Heinz SUCKER, Pharmaceutical Techn. Fev. 1986, p. 38-50". Cette publication conclue
5 que, si la proportion de stéarate de magnésium est suffisante, le talc a un effet défavorable, mais que, si cette proportion est trop faible, le talc peut avoir un effet favorable ; il est dit dans cette publication que, du fait des effets négatifs du stéarate de magnésium sur les comprimés (friabilité, dureté et temps de désagrégation), l'addition de talc, plutôt que l'augmentation de la concentration de stéarate, paraît
10 être la meilleure option pour améliorer la formation du comprimé. Toutefois, les essais réalisés montrent que l'amélioration de la lubrification mécanique ainsi obtenue par la combinaison talc/lubrifiant organique est bonne en valeur relative mais très insuffisante en valeur absolue : les courbes de la figure 10 (p. 46 de la publication sus-évoquée) montrent par exemple :

15 . que pour une proportion de 0,1 % de stéarate, la présence de talc permet d'abaisser la force de grippage de 1400 N environ à 900 N environ (avec 5 % de talc),

. mais que, quelle que soit la proportion de stéarate, la force de grippage reste, en présence de talc, très supérieure à ce qu'elle est en utilisant 1 % de
20 stéarate en l'absence de talc (force de grippage de l'ordre de 650 N en l'absence de talc).

Or, pour fabriquer des comprimés à très haute cadence, la qualité de la lubrification mécanique est essentielle et l'on ne peut se contenter d'un facteur de réduction des forces de grippage de 2 à 2,5 comme cela est obtenu dans le
25 meilleur des cas en utilisant la combinaison talc/stéarate de magnésium. On estime généralement, pour les comprimés habituels fabriqués dans le domaine pharmaceutique, qu'il ne faut pas dépasser des forces de grippage résiduelles de l'ordre de 500 Newtons sous peine de problèmes de production.

Dans ces conditions, on conçoit que l'intérêt de la combinaison talc/lubrifiant organique n'existe que dans certains cas très particuliers et que, de toute façon, l'emploi du talc (qui permet de réduire les inconvénients spécifiques du lubrifiant organique) se fait au détriment de la lubrification mécanique qui devient
5 moins bonne en présence de talc.

La présente invention se propose de réaliser une lubrification mécanique satisfaisante de l'opération de compression dans la fabrication de comprimés pharmaceutiques (autorisant des cadences élevées sans échauffement excessif ni grippage), tout en permettant de réduire de façon significative la
10 proportion de lubrifiant organique mélangé à la poudre de base, voire de supprimer totalement ce lubrifiant organique.

Un des objectifs de l'invention est ainsi de limiter, voire de supprimer, les effets négatifs spécifiques des lubrifiants organiques sur les comprimés (dureté et résistance à la rupture du comprimé obtenu, réduction de la
15 biodisponibilité du principe actif).

Un autre objectif est de réduire le coût de formulation des poudres par la réduction des quantités de lubrifiants organiques.

A cet effet, le procédé de fabrication de comprimés pharmaceutiques par compression d'une poudre est caractérisé, selon la présente
20 invention, en ce que, préalablement à la compression, on ajoute à la poudre de base, du talc présentant une répartition granulométrique telle que le diamètre moyen D_{50} soit inférieur ou égal à 4,5 microns.

On entend par "talc" soit le minéral silicate de magnésium hydraté, soit le minéral chlorite (silicate de magnésium et d'aluminium hydraté), soit
25 un mélange des deux, associé le cas échéant à d'autres minéraux (dolomite,...), soit encore, une substance issue du talc, présentant des propriétés analogues.

De préférence, on utilise du talc ayant un diamètre de coupure D_{95} inférieur ou égal à 15 microns.

Par "diamètre moyen D_{50} ", on entend un diamètre tel que 50 % des particules en poids ont une taille inférieure audit diamètre ; par "diamètre de coupure D_{95} ", on entend un diamètre tel que 95 % des particules en poids ont une taille inférieure audit diamètre. Pour des particules non sphériques, la taille est constituée par le diamètre sphérique équivalent (diamètre de Stokes). Toutes les
5 mesures des diamètres D_{50} et D_{95} sont effectuées au moyen d'un appareil "Sédigraph" (marque déposée) par sédimentation par gravité conformément à la norme AFNOR X11-683.

Les expérimentations ont permis de constater de façon
10 surprenante que, si au lieu d'utiliser un talc standard comme c'est le cas dans les essais de l'art antérieur (D_{50} de l'ordre de 8 à 15 microns), on utilise, mélangé à la poudre de base, un talc de granulométrie fine ou très fine, on obtient un effet de lubrification mécanique significativement supérieur, et ce dans tous les cas, permettant, soit de supprimer le lubrifiant organique, soit d'en réduire la proportion
15 de façon significative ; la lubrification ainsi obtenue autorise une production à haute cadence dans de bonnes conditions. Il convient de souligner que cet effet remarquable est inattendu, car en diminuant la granulométrie du talc, l'on pourrait s'attendre à un effet inverse dû à une agglomération de la poudre par les petites particules de talc, conduisant à des risques de prise en masse. Aucune explication n'a
20 pu être fournie actuellement.

Par ailleurs, on a pu constater que, dans les cas difficiles (poudre de base ayant une tendance marquée au grippage, ou très forte cadence de production), il est avantageux d'utiliser un talc de type sphéroïde, présentant sensiblement une masse volumique apparente tassée supérieure à $0,15 \text{ g/cm}^3$, et
25 avantageusement sensiblement comprise entre $0,15$ et $0,55 \text{ g/cm}^3$, en particulier talc microcristallin. La masse volumique apparente tassée d'une poudre est définie par la norme AFNOR NFT30-042. Pour un talc, elle donne une image de la forme des grains : en effet, à répartition granulométrique équivalente, un talc ayant des grains de forme lamellaire très allongée possède une masse volumique apparente tassée

plus faible que celle d'un talc ayant des grains de forme moins allongée (plus sphéroïde). Ainsi, à granulométrie équivalente, ce paramètre peut être considéré en pratique pour le talc comme un coefficient permettant d'apprécier la forme des particules de celui-ci. La lubrification mécanique est significativement meilleure
5 avec les talcs sus-évoqués de type sphéroïde, sans que l'explication de ce fait soit évidente à donner.

La proportion de talc ajouté dépend du cas d'espèce et de la nature de la poudre de base. Cette proportion pondérale est en général comprise sensiblement entre 1 % et 6 % par rapport à la poudre de base, pour les formulations
10 habituelles utilisées (liant de groupe : celluloses, lactoses, phosphates...; diamètre moyen D_{50} des particules sensiblement compris entre 50 microns et 250 microns).

Selon un mode de mise en œuvre optimum du procédé, on ajoute à la poudre de base, du talc ayant les caractéristiques suivantes :

- répartition granulométrique telle que le diamètre moyen D_{50}
15 soit sensiblement compris entre 0,5 microns et 2,5 microns,
- masse volumique apparente tassée sensiblement comprise entre 0,15 g/cm³ et 0,40 g/cm³.

Ce choix du talc ajouté permet dans de nombreux cas de n'utiliser que le talc comme lubrifiant mécanique. Dans les autres cas, un autre
20 lubrifiant pourra être ajouté à la poudre pour accroître encore l'effet de lubrification : lubrifiant organique tel que stéarate de magnésium, ou même lubrifiant siliconé. Les proportions pondérales de ce lubrifiant additionnel sont réduites par rapport aux proportions classiques utilisées et, en tous cas, inférieures à la proportion de talc ajoutée.

25 Les performances de lubrification obtenues sont généralement mesurées par l'indice de lubrification $\frac{f}{F}$ (rapport de la force -f- transmise au poinçon inférieur par la force de compression -F- appliquée au poinçon supérieur), la force d'éjection (force appliquée par le poinçon inférieur pour produire l'éjection

du comprimé) et par la force de grippage résiduelle (force résiduelle appliquée par le comprimé au poinçon inférieur lorsque le poinçon supérieur n'exerce plus aucune force sur le comprimé).

Les exemples qui suivent illustrent le procédé de l'invention et les performances atteintes mesurées par les 3 paramètres ci-dessus indiqués.

La poudre de base mise en œuvre dans ces exemples est un mélange ayant les caractéristiques suivantes.

Produits	% (proportion pondérale)
Liant 1 Cellulose micro-cristalline "Avicel pH 101" (marque déposée)	40
Liant 2 Lactose "Fast flo" (marque déposée)	45
Désintégrant Amidon "Sepistab ST200" (marque déposée)	15

Les mesures sont réalisées à l'aide d'une machine à comprimer alternative instrumentée en force et en déplacement, et équipée d'un jeu de poinçons cylindriques de 1 cm² de surface.

Les réglages de la machine (volume de la chambre de compression réglé par le déplacement du poinçon inférieur) sont effectués avec la formule de base pour obtenir un comprimé de masse moyenne de 350 mg. Ce volume sera maintenu constant pendant tous les essais afin de noter les variations de masse éventuelles des comprimés formés.

La force de compression F, déterminée par le réglage du poinçon supérieur, est constante pour toutes les formulations et est fixée à environ 1500 DaN (1500 kg/cm² de surface).

EXEMPLE 1 : Effet de lubrification mécanique

Cet exemple fournit un comparatif entre la poudre de base, la poudre de base additionnée de 3% (proportion pondérale) de talc A conforme à

l'invention et la poudre de base additionnée de 3% (proportion pondérale) de talc standards B ou C, non conformes à l'invention.

Répartition granulométrique des talcs :

Talcs	D50 (μm)	D95 (μm)	Commentaires
A	0.62	2.5	Conforme à l'invention
B	15	40	Standard
C	10	29	Standard

5 Résultats : (moyenne obtenue sur 10 cycles de compression)

Paramètres de lubrification mécanique	Poudre de base	Poudre de base + talc A	Poudre de base + talc B	Poudre de base + talc C
Indice de lubrification	0.63 (± 0.1)	0.79 (± 0.1)	0.69 (± 0.1)	0.70 (± 0.1)
Force de grippage résiduelle (DaN)	128 (± 6.0)	40 (± 0.0)	83 (± 4.0)	77 (± 4.0)
Force d'éjection	233 (± 10.0)	51 (± 0.0)	87 (± 5.0)	87 (± 5.0)

On constate que le talc A conforme à l'invention donne un résultat satisfaisant en terme de lubrification mécanique et significativement supérieur aux talcs standards, et ce sans autre lubrifiant.

10 EXEMPLE 2 : Influence de la répartition granulométrique

Cet exemple donne une comparaison entre la poudre de base et la poudre de base additionnée de 3 % (proportion pondérale) des talcs D ou E, conformes à l'invention, de répartition granulométrique différente.

Répartition granulométrique des talcs

Talcs	D50 (μm)	D95 (μm)
D	1.6	4.2
E	3.3	9.6

15

Résultats : (moyenne de 10 cycles de compression)

Paramètres de lubrification mécanique	Poudre de base	Poudre de base + talc D	Poudre de base + talc E
Indice de lubrification	0.60 (± 0.1)	0.78 (± 0.1)	0.76 (± 0.1)
Force de grippage résiduelle (DaN)	98 (± 3.6)	23 (± 0.0)	40 (± 2)
Force d'éjection	204 (± 30.0)	37 (± 0.0)	50 (± 2)

(les valeurs différentes pour la poudre de base entre cet exemple 2 et l'exemple 1 sont dues à l'utilisation de lots différents).

On constate que les talcs D et E conformes à l'invention donnent un résultat satisfaisant en terme de lubrification mécanique.

5 EXEMPLE 3 : Influence de la forme des grains de talc

Cet exemple donne un comparatif entre la poudre de base, la poudre de base additionnée de 1 % (proportion pondérale) de talc G conforme à l'invention et la poudre de base additionnée de 1 % (proportion pondérale) de talc H conforme à l'invention, mais moins sphérique ayant des grains de forme plus
10 allongée que le talc G.

Répartition granulométrique et masse volumique apparente tassée des talcs

Talcs	D50 (μm)	D95 (μm)	Masse volumique apparente tassée (g/cm^2)
G	0.9	2.5	0.24
H	0.9	3.0	0.22

Résultats : (moyenne de 10 cycles de compression)

Paramètres de lubrification mécanique	Poudre de base	Poudre de base + talc G	Poudre de base + talc H
Indice de lubrification	0.63 (± 0.1)	0.75 (± 0.1)	0.72 (± 0.1)

15

(dans cet exemple, seul l'indice de lubrification a été mesuré).

On constate que les deux talcs G et H conformes à l'invention donnent un résultat satisfaisant en terme de lubrification mécanique, toutefois le talc H, moins sphérique, donne un résultat inférieur au talc G.

20 EXEMPLE 4 : Combinaison talc – lubrifiant organique (stéarate de magnésium)

Cet exemple donne un comparatif en terme de lubrification mécanique et dureté des comprimés entre la poudre de base, la poudre de base additionnée de 1% ou 0,2% (proportion pondérale) de stéarate de magnésium et la

poudre de base additionnée de la combinaison 0,2% de stéarate de magnésium et 3% (proportion pondérale) de talc D conforme à l'invention.

Mesure de dureté

La dureté ou résistance à la rupture est mesurée à l'aide de l'appareil pharmacopée ("pharmatest" référence pTB311) sur 10 comprimés prélevés aléatoirement.

Répartition granulométrique du talc D (voir exemple 2)

Résultats : (moyenne de 10 cycles de compression)

Paramètres de lubrification mécanique	Poudre de base	Poudre de base +1% stéarate de Mg	Poudre de base + 0,2% stéarate de Mg	Poudre de base + 0,2% de stéarate de Mg + 3% talc D
Indice de lubrification	0,6 ($\pm 0,1$)	0,89 ($\pm 0,1$)	Résultats incohérents	0,8 ($\pm 0,1$)
Force de grippage résiduelle (DaN)	92 ($\pm 20,0$)	3,4 ($\pm 0,0$)	Lubrification très mauvaise	19 ($\pm 1,5$)
Force d'éjection (DaN)	201 ($\pm 70,0$)	13,4 ($\pm 0,0$)		26 ($\pm 1,5$)
Dureté des comprimés (N)	112 (± 4)	47 ($\pm 2,0$)	Non mesurable (coefficient de variation supérieur à 5%)	87 ($\pm 1,6$)

10

On constate que l'addition de talc D conforme à l'invention permet de réduire le taux de lubrifiant mécanique (stéarate de magnésium) de 80% (à ce taux, le stéarate de magnésium seul ne donne pas un résultat satisfaisant : très mauvaise lubrification mécanique), tout en maintenant une lubrification mécanique très satisfaisante et en augmentant la dureté des comprimés.

15

EXEMPLE 5 : Combinaison talc-silicone

Cet exemple donne un comparatif de la poudre de base, de la poudre de base additionnée de 1% ou 0,4% (proportion pondérale) de silicone et de la poudre de base additionnée de la combinaison de 0,4% de silicone et de 1% (proportion pondérale) de talc D conforme à l'invention.

20

Caractéristiques du silicone

Polydiméthylsiloxane de viscosité 50 cps "DC 200 50 cps"

Répartition granulométrique du talc (voir exemple 2)

Résultats : (moyenne de 10 cycles de compression)

Paramètres de lubrification mécanique	Poudre de base	Poudre de base +1% de silicone	Poudre de base + 0,4% de silicone	Poudre de base + 0,4% de silicone et 1% de talc D
Indice de lubrification	0,6 ($\pm 0,1$)	0,82 ($\pm 0,1$)	0,74 ($\pm 0,1$)	0,81 ($\pm 0,1$)
Force de grippage résiduelle (DaN)	98,1 ($\pm 3,6$)	17 ($\pm 0,0$)	46 ($\pm 9,0$)	13 ($\pm 0,0$)
Force d'éjection (DaN)	204 ($\pm 30,0$)	20 ($\pm 0,0$)	47 ($\pm 8,0$)	33 ($\pm 0,0$)
Dureté des comprimés (N)	112 (± 4)	55 ($\pm 7,0$)	63 ($\pm 8,0$)	51 (± 4)

On constate que l'addition de talc D conforme à l'invention permet d'augmenter significativement la lubrification mécanique, de réduire le taux de silicone (-60%), tout en maintenant une dureté acceptable.

La combinaison talc D à 1% / silicone à 0,4% est quasiment équivalente à la combinaison poudre de base avec $\pm 1\%$ de silicone, mais à un coût de la formulation fortement réduit (prix moyen du silicone : 50 F/kg).

REVENDEICATIONS

1/- Procédé de fabrication de comprimés pharmaceutiques par compression d'une poudre, caractérisé en ce que, préalablement à la compression, on ajoute à la poudre de base, du talc présentant une répartition
5 granulométrique telle que le diamètre moyen D_{50} soit inférieur ou égal à 4,5 microns.

2/- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on ajoute à la poudre de base, du talc présentant une répartition granulométrique telle que le diamètre moyen D_{50} soit inférieur ou égal à 4,5 microns et que le
10 diamètre de coupure D_{95} soit inférieur ou égal à 15 microns.

3/- Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on ajoute à la poudre de base, du talc présentant une masse volumique apparente tassée sensiblement comprise entre 0,15 et 0,55 g/cm^3 .

4/- Procédé selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on ajoute à la poudre de base, du talc ayant les
15 caractéristiques suivantes :

- répartition granulométrique telle que le diamètre moyen D_{50} soit sensiblement compris entre 0,5 microns et 2,5 microns,

- masse volumique apparente tassée sensiblement comprise
20 entre 0,15 g/cm^3 et 0,40 g/cm^3 .

5/- Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, caractérisé en ce que l'on ajoute une proportion pondérale de talc sensiblement comprise entre 1 % et 6 % par rapport à la poudre de base.

6/- Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel
25 on ajoute également à la poudre de base au moins un lubrifiant organique, en particulier du stéarate de magnésium.

7/- Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel on ajoute également à la poudre de base un lubrifiant siliconé.

8/ - Procédé selon l'une des revendications 6 ou 7, caractérisé en ce que l'on mélange à la poudre de base le lubrifiant additionnel en proportion pondérale inférieure à la proportion de talc ajouté.

9/ - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, dans lequel
5 la poudre de base est à base d'un liant du groupe : celluloses, lactoses, phosphates.

10/ - Procédé selon la revendication 9, dans lequel le liant de la poudre de base présente un diamètre moyen de particules D_{50} sensiblement compris entre 50 microns et 250 microns.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00609

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61J3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61J A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 376 382 A (ENGEL JUERGEN ET AL) 27 December 1994 (1994-12-27) column 4, line 14 - line 54	1,6,9
A	EP 0 667 147 A (FUISZ TECHNOLOGIES LTD) 16 August 1995 (1995-08-16) page 7, line 24 - line 41	1,6,9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">16 June 2000</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">27/06/2000</p>	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center;">Baert, F</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00609

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 5376382 A	27-12-1994	AT 160696 T	15-12-1997		
		CA 2091370 A	12-09-1993		
		DE 4305079 A	23-09-1993		
		DE 59307753 D	15-01-1998		
		EP 0560092 A	15-09-1993		
		ES 2111659 T	16-03-1998		
		GR 3025936 T	30-04-1998		
		HU 65527 A	28-06-1994		
		JP 6016543 A	25-01-1994		
		MX 9301311 A	01-09-1993		
		US 5503845 A	02-04-1996		
		EP 0667147 A	16-08-1995	US 5654003 A	05-08-1997
				CA 2141909 A	11-08-1995
CN 1119934 A	10-04-1996				
JP 8038138 A	13-02-1996				

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No PCT/FR 00/00609
--

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61J3/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61J A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 376 382 A (ENGEL JUERGEN ET AL) 27 décembre 1994 (1994-12-27) colonne 4, ligne 14 - ligne 54 -----	1,6,9
A	EP 0 667 147 A (FUISZ TECHNOLOGIES LTD) 16 août 1995 (1995-08-16) page 7, ligne 24 - ligne 41 -----	1,6,9

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

<p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p>	<p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p>
---	--

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 16 juin 2000	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 27/06/2000
--	---

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Baert, F
---	---

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem \rightarrow Internationale No

PCT/FR 00/00609

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5376382 A	27-12-1994	AT 160696 T	15-12-1997
		CA 2091370 A	12-09-1993
		DE 4305079 A	23-09-1993
		DE 59307753 D	15-01-1998
		EP 0560092 A	15-09-1993
		ES 2111659 T	16-03-1998
		GR 3025936 T	30-04-1998
		HU 65527 A	28-06-1994
		JP 6016543 A	25-01-1994
		MX 9301311 A	01-09-1993
		US 5503845 A	02-04-1996
		EP 0667147 A	16-08-1995
CA 2141909 A	11-08-1995		
CN 1119934 A	10-04-1996		
JP 8038138 A	13-02-1996		