

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 938 433**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **08 57850**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 31/7056 (2006.01), A 61 K 9/16**

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 19.11.08.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 21.05.10 Bulletin 10/20.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : FAURAN FRANCOIS — CH.

⑦2 Inventeur(s) : FAURAN FRANCOIS.

⑦3 Titulaire(s) : FAURAN FRANCOIS.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET MICHELE LAVE.

⑤4 COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES UTILISANT L'INULINE COMME EXCIPIENT DE GRANULATION.

⑤7 Compositions pharmaceutiques comprenant des granulés obtenus par granulation par voie humide d'un mélange d'une substance active présentant une faible comprimabilité, telle que la ribavirine, d'inuline en tant que seul excipient de granulation et d'un solvant de granulation pharmaceutiquement acceptable.

FR 2 938 433 - A1



La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant des granulés obtenus par granulation par voie humide d'un mélange d'une substance active présentant une faible comprimabilité et d'inuline en tant que seul excipient de granulation.

5 De nombreuses substances à l'état solide, notamment des substances pharmaceutiquement actives, sont difficiles à mettre sous la forme de formulations solides, en particulier comprimés ou gélules. Ainsi, la compression directe de certaines substances pharmaceutiquement actives s'avère difficile voir impossible même avec des excipients spécifiques. Les problèmes de comprimabilité de ces substances actives sont  
10 principalement liés à leur faible densité, d'où une aptitude réduite à la cohésion entre les particules, et à leur faible aptitude à l'écoulement.

Par ailleurs, pour certaines substances actives dont le dosage unitaire est élevé (par exemple supérieur à 300 mg), il existe une limite quantitative à l'utilisation des excipients pour améliorer les performances mécaniques des formulations. Cette limite  
15 est définie par une forme pharmaceutique (comprimé ou gélule) de taille convenable afin de garantir une bonne compliance au traitement.

Les compositions selon l'invention s'appliquent à des substances actives présentant une faible comprimabilité.

Afin de pouvoir être mises sous forme de comprimés ou de poudre pour  
20 gélules, ces substances actives doivent subir un traitement préalable, par exemple une granulation par voie sèche ou humide, et être associées à des excipients, tels que liants, diluants, désintégrants, lubrifiants.

Certains documents de l'art antérieur décrivent des procédés pour faciliter la mise sous la forme de formulations galéniques solides de substances actives présentant  
25 une faible comprimabilité.

Le brevet EP0991415 décrit une forme galénique solide administrable par voie orale, obtenue par compactage d'un mélange de ribavirine et d'un désintégrant. Le compactage est réalisé avec un compacteur à rouleaux.

Le brevet US6720000 décrit un procédé pour préparer des granulés de  
30 ribavirine par granulation par voie humide d'un mélange de ribavirine et d'au moins un désintégrant, liant et charge puis extrusion.

La demande EP1351667 décrit une forme galénique solide obtenue par compactage dans un compacteur à rouleaux du citalopram et éventuellement d'excipients pharmaceutiquement acceptables.

35 Certains documents de l'art antérieur décrivent l'utilisation de l'inuline en tant qu'excipient dans des compositions pharmaceutiques.

Le brevet EP1128815 décrit un procédé de préparation de comprimés à croquer ou à sucer contenant un composé du calcium, par granulation par voie humide du

composé du calcium avec une solution aqueuse d'un liant soluble dans l'eau, qui peut être de l'inuline. L'exemple 8 décrit des granulés obtenus par granulation de carbonate de calcium et d'inuline, puis granulation du premier granulé avec une quantité supplémentaire d'inuline et d'autres excipients.

5 Les documents WO8900045 et EP1825847 décrivent des compositions pharmaceutiques obtenues par granulation par voie humide d'un mélange contenant au moins une substance active et un polymère utilisé en tant que charge. Ce polymère peut être de l'inuline, mais il n'y a aucun exemple de compositions contenant de l'inuline.

La présente demande se propose de résoudre le problème de la mise en forme  
10 de substances actives présentant une faible comprimabilité par fabrication de granulés obtenus par granulation par voie humide d'un mélange de la substance active et d'inuline en tant que seul excipient de granulation.

La granulation par voie humide est utilisée de manière classique, notamment pour les substances pharmaceutiquement actives difficiles à mettre sous la forme de  
15 formulations galéniques solides. On peut ainsi préparer des granulés dans lesquels la substance active est densifiée, ce qui permet d'obtenir des formes pharmaceutiques titrant au moins 70% en substance active.

Le procédé de granulation par voie humide consiste à mélanger la substance active avec au moins 2 excipients, le plus souvent un liant et un diluant, et à granuler le  
20 mélange avec un solvant de granulation.

Dans les compositions de l'invention, on utilise un seul excipient de granulation, l'inuline, qui remplit à la fois les fonctions de liant et de diluant.

L'inuline est un polyfructane d'origine naturelle dont l'innocuité et la qualité d'excipient sont parfaitement établies. C'est une fibre végétale qui n'est pas absorbée car  
25 elle n'est pas hydrolysée par les enzymes au cours du transit digestif. Outre son excellente tolérance biologique, elle est aussi un probiotique reconnu.

L'inuline est présente dans de nombreux végétaux en particulier dans leurs tubercules dont elle constitue des substances de réserve pour leur croissance, par exemple les végétaux de la famille des composées comme *Dahlia variabilis* et  
30 *Helianthus tuberosus* (topinambour). La source industriellement la plus utilisée est cependant la chicorée (*Cichorium intibus*). L'extraction de l'inuline s'effectue à l'eau chaude suivie de purifications qui conduisent selon leur nombre et leur nature à des polymères de degré de polymérisation moyen  $n$  compris entre 10 et 60. Le degré de polymérisation moyen varie en fonction de l'espèce végétale, pour la chicorée le degré  
35 de polymérisation moyen  $n$  est égal à 10.

Les compositions de la présente invention contiennent des substances actives présentant une faible comprimabilité. A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer la ribavirine, l'ibuprofène, le paracétamol et le citalopram.

Les compositions sont obtenues par granulation par voie humide d'un mélange d'inuline, de substance active et d'un solvant de granulation pharmaceutiquement acceptable. Le rapport en masse entre l'inuline et la substance active est compris entre 0,1 et 0,4, de préférence entre 0,2 et 0,3, tout particulièrement il est égal à 0,26. Comme  
5 solvant de granulation, on peut utiliser l'eau ou les mélanges eau/alcool. On utilise de préférence de l'eau en une quantité égale à 5 à 20% de la masse des poudres. Les granulés obtenus sont calibrés et séchés.

Après granulation, on peut ajouter en phase externe des excipients pharmaceutiquement acceptables, tels que des désintégrants et/ou des lubrifiants. De  
10 préférence, on utilise un désintégrant, tel que la croscarmellose, et un lubrifiant, tel que le stéarate de magnésium. La quantité de désintégrant est comprise entre 1 et 5%, de préférence entre 2 et 3%, en particulier elle est égale à 2% en masse sur la base de la masse des granulés. La quantité de lubrifiant est comprise entre 0,5 et 3%, de préférence entre 1 et 2%, en particulier elle est égale à 1% en masse sur la base de la masse des  
15 granulés.

Les granulés peuvent être répartis dans des gélules ou mis sous forme de comprimés.

Les granulés présentent une teneur élevée en substance active ce qui permet d'obtenir des formes galéniques améliorant la compliance du patient à son traitement.

20 Par exemple, dans le cas de la ribavirine, on peut utiliser des gélules d'une taille inférieure (taille 2 pour 200 mg de ribavirine) à celles actuellement sur le marché (Gélules Rébétol® 200 mg de taille 1). On peut envisager un dosage unitaire de 400 mg dans des gélules de taille 0 et un dosage unitaire de 600 mg dans des gélules de taille 00.

La compression des granulés permet également de préparer des comprimés  
25 dosés par exemple à 200, 300, 400 ou 600 mg de substance active présentant des caractéristiques satisfaisantes. Par exemple, on a obtenu, à partir d'un lot de 15 kg de granulés, des comprimés contenant 400 mg de ribavirine d'une masse moyenne de 520 mg, d'une dureté de 140 N et des comprimés contenant 600 mg de ribavirine d'une masse moyenne de 780 mg, d'une dureté de 130 N.

30 L'invention sera maintenant décrite plus en détail par référence aux exemples non limitatifs ci-dessous.

#### Exemple 1 : Etude de la quantité d'inuline dans les granulés

Dans cet exemple, la substance active utilisée est la ribavirine présentant une  
35 densité de 0,23 g/ml.

Afin de déterminer la quantité optimale d'inuline dans les compositions de l'invention, nous avons étudié la densité et l'aptitude à la compression du granulé en fonction du rapport inuline/ribavirine.

Les études ont été faites sur des lots de taille laboratoire (175 à 500 g).

La densité du granulé (D0) est exprimée en g/ml. On mesure l'aptitude à la compression du granulé à l'aide de l'indice de Carr (indice de compressibilité). Plus l'indice de Carr est élevé, plus la compressibilité est bonne. On considère que l'indice de Carr est satisfaisant pour une valeur de 15 à 20.

Inuline/ribavirine	0	0,055	0,115	0,26	0,41
Densité D0 (g/ml)	0,23	0,38	0,46	0,54	0,6
Indice de Carr	41	32,1	18,8	18,4	16,7

Les études ont montré que la densification de la ribavirine est une fonction logarithmique du rapport inuline/ribavirine. Pour un rapport inuline/ribavirine égal à 0,26 on obtient une densité très satisfaisante de 0,54 g/ml.

L'indice de Carr est égal à 32,1 pour un rapport inuline/ribavirine de 0,055, il décroît ensuite très rapidement pour atteindre une valeur acceptable dès un rapport inuline/ribavirine de 0,115.

Compte tenu des résultats précédents, il apparaît qu'un rapport inuline/ribavirine égal à 0,26 donne de bons résultats en ce qui concerne la densité et l'indice de Carr, tout en permettant de minimiser la quantité d'inuline et d'optimiser ainsi la taille de la forme galénique finale.

Etant donné que les granulés préférés selon l'invention contiennent également un désintégrant, tel que la croscarmellose, et un lubrifiant, tel que le stéarate de magnésium, la composition optimale des granulés est la suivante :

- substance active 77%
- inuline 20%
- croscarmellose 2%
- stéarate de magnésium 1%.

#### Exemple 2 : Granulés de ribavirine

En utilisant la composition optimale déterminée dans l'exemple 1, on a préparé 8 kg de granulés de ribavirine de la manière suivante :

Etape 1 : on a mélangé la ribavirine (6154 g) présentant une densité de 0,23 g/ml et l'inuline (1606 g) dans un mélangeur de type Diosna pendant 3 minutes.

Etape 2 : dans le même mélangeur, on a opéré une granulation par addition progressive d'eau purifiée (956 g) représentant une quantité d'environ 12% en masse par rapport au mélange ribavirine/inuline.

Etape 3 : on a séché les granulés sur lit d'air fluidisé (Glatt) à une température de 40°C pendant 10 minutes puis à 45°C jusqu'à obtention de granulés présentant une humidité résiduelle de 1,8%.

Etape 4 : on a calibré les granulés sur un appareil Quadro Comi pour donner des granulés, dont plus de 50% ont un diamètre inférieur à 250 µm et 70% ont un diamètre inférieur à 100 µm.

Etape 5 : on a mélangé les granulés et la croscarmellose sodique (160 g) dans un mélangeur de type Bohle ou Englesman, pendant au moins 10 minutes.

Etape 6 : dans ce même mélangeur, on a ajouté le stéarate de magnésium (80 g) et on a mélangé pendant au moins 5 minutes.

Le tableau ci-dessous indique les résultats obtenus.

	Matière première	Granulé
Densité D0 (g/ml)	0,23	0,75
Indice de Carr	41	17,2
Vitesse écoulement (secondes)	Pas d'écoulement	5

On a observé une bonne densification de la ribavirine (+ 226%) et une optimisation des paramètres d'écoulement et d'aptitude à la compression.

### Exemple 3 : Granulés de ribavirine utilisant différentes inulines

On a préparé des granulés selon le mode opératoire de l'exemple 2 en utilisant différentes qualités d'inuline. Il s'agit d'inulines extraites de chicorée obtenues auprès de Beneo-Orafti et présentant des degrés de polymérisation de 8 à 23 avec des teneurs en inuline de 92 à 100%.

Le tableau ci-dessous indique les caractéristiques des inulines utilisées.

Inuline Beneo-Orafti®	GR	LGI	HP
Degré de polymérisation n	≥10	≥ 8	> 23
Inuline (%)	92	>96	100

On a préparé des granulés contenant environ 20% de chacune des inulines ci-dessus avec une ribavirine présentant une densité de 0,39 ou 0,40 g/ml.

Le tableau ci-dessous indique les résultats obtenus.

Qualité inuline	GR	LGI	HP
Densité ribavirine (g/ml)	0,39	0,40	0,40
Densité D0 du granulé (g/ml)	0,58	0,54	0,51
Vitesse écoulement (secondes)	14	9	7
Dureté après compression	84-90 N	90-120 N	107 N

La dureté a été mesurée après compression sous 0,5 tonne de 350 mg de  
5 granulés.

Quelle que soit la qualité de l'inuline retenue, on obtient un granulé densifié qui s'écoule et se comprime correctement.

#### Exemple 4 : Granulés d'ibuprofène

10 En suivant le mode opératoire de l'exemple 2, on a préparé des granulés contenant 77% d'ibuprofène présentant une densité de 0,31 g/ml, 20% d'inuline, 2% de croscarmellose et 1% de stéarate de magnésium.

Le tableau ci-dessous indique les résultats obtenus.

	Matière première	Granulé
Densité D0 (g/ml)	0,31	0,52
Indice de Carr	41,5	10,3
Vitesse écoulement (secondes)	Pas d'écoulement	9

15

On a observé une bonne densification de l'ibuprofène (+ 68%) et une optimisation des paramètres d'écoulement et d'aptitude à la compression.

#### Exemple 5 : Granulés de paracétamol

20 En suivant le mode opératoire de l'exemple 2, on a préparé des granulés contenant 77% de paracétamol présentant une densité de 0,34 g/ml, 20% d'inuline, 2% de croscarmellose et 1% de stéarate de magnésium.

Le tableau ci-dessous indique les résultats obtenus.

	Matière première	Granulé
Densité D0 (g/ml)	0,34	0,57
Indice de Carr	24,4	14,2
Vitesse écoulement (secondes)	Pas d'écoulement	7

On a observé une bonne densification du paracétamol (+ 68%) et une optimisation des paramètres d'écoulement et d'aptitude à la compression.

#### Exemple 6 : Granulés de citalopram

5 En suivant le mode opératoire de l'exemple 2, on a préparé des granulés contenant 77% de bromhydrate de citalopram présentant une densité de 0,24 g/ml, 20% d'inuline, 2% de croscarmellose et 1% de stéarate de magnésium.

Le tableau ci-dessous indique les résultats obtenus.

	Matière première	Granulé
Densité D0 (g/ml)	0,24	0,57
Indice de Carr	42,9	13,6
Vitesse écoulement (secondes)	Pas d'écoulement	4

10

On a observé une bonne densification du citalopram (+ 137%) et une optimisation des paramètres d'écoulement et d'aptitude à la compression.

#### Exemple 7 : Gélules

15 On a réparti les granulés obtenus selon les exemples 2, 4, 5 ou 6 dans des gélules à l'aide d'une géluleuse de type Bosch. Dans le cas de la ribavirine, on utilise des gélules de taille 2 pour un dosage de 200 mg, de taille 0 pour un dosage de 400 mg et de taille 00 pour un dosage de 600 mg.

#### Exemple 8 : Comprimés

20 On a préparé des comprimés à partir des granulés obtenus selon les exemples 2, 4, 5 ou 6. On a utilisé une comprimeuse de type Manesty. Pour obtenir un dosage de 200 mg en substance active, on utilise 260 mg  $\pm$  5% de granulés, pour un dosage de 400 mg 520 mg  $\pm$  5% et pour un dosage 600 mg 780 mg  $\pm$  5%.

25 Par exemple, on a obtenu des comprimés dosés à 400 mg de ribavirine d'un poids moyen de 520 mg et de dureté égale à 140 N pour une pression de 3,15 tonnes. Les paramètres de désagrégation (7 minutes) et de dissolution dans l'eau (> 90% en 15 minutes) sont très satisfaisants.

30 On procède éventuellement à un pelliculage des comprimés obtenus en utilisant une turbine Pellegrini par pulvérisation d'une suspension d'Opadry® à 12%, la couleur étant adaptée pour chaque dosage unitaire, jusqu'à obtention d'une augmentation de la masse de 3%.

### **Revendications**

1 – Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles comprennent des granulés obtenus par granulation par voie humide d'un mélange d'une substance active présentant une faible comprimabilité, d'inuline en tant que seul excipient de granulation et d'un solvant de granulation pharmaceutiquement acceptable.

2 – Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisées en ce que le rapport en masse entre l'inuline et la substance active est compris entre 0,1 et 0,4.

10

3 – Compositions pharmaceutiques selon la revendication 2, caractérisées en ce que le rapport en masse entre l'inuline et la substance active est égal à 0,26.

4 – Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles comprennent en outre des excipients pharmaceutiquement acceptables.

15

5 – Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce que les excipients pharmaceutiquement acceptables sont choisis parmi les lubrifiants et les désintégrants.

20

6 – Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles comprennent du stéarate de magnésium en tant que lubrifiant.

25

7 – Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles comprennent de la croscarmellose en tant que désintégrant.

30

8 – Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles contiennent 60 à 85% de substance active.

9 – Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que la substance active est choisie parmi la ribavirine, l'ibuprofène, le citalopram ou le paracétamol.

35

**10** – Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous forme de gélules ou de comprimés.

5           **11** – Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que la substance active est la ribavirine.

**12** – Compositions pharmaceutiques selon la revendication 11, caractérisées en ce qu'elles contiennent de 200 mg à 600 mg de ribavirine.


**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

 établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

 N° d'enregistrement  
national

 FA 716643  
FR 0857850

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 2008/007150 A (UNILEVER PLC [GB]; ELPHICK ANDREW JAMES [GB]; STANIFORTH JOHN [GB]; WA) 17 janvier 2008 (2008-01-17) * page 1, ligne 4-7 * * page 3, ligne 28-33 * * page 4, ligne 1-4 * * page 5, ligne 15,16 * * page 6, ligne 4-13 * * page 14, ligne 31,32 * * page 15, ligne 4 *	1-12	A61K31/7056 A61K9/16
Y	----- EP 1 825 847 A (TEVA PHARMA [IL]) 29 août 2007 (2007-08-29) * page 3, alinéa 13-18 * * page 4, alinéa 29 * * page 5, alinéa 44-46 *	1,4-8,10	
Y	----- ANONYMOUS: "Tablet production by direct dry compression - using fructans as filler and binder" WPI WORLD PATENT INFORMATION DERWENT, DERWENT, GB, vol. 1, no. 98, 1 janvier 1900 (1900-01-01), XP002065043 * abrégé *	1,4-8,10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)  A61K
A	----- WO 89/00045 A (RIKER LABORATORIES INC [US]) 12 janvier 1989 (1989-01-12) * le document en entier *	1-12	
A	----- US 2003/059471 A1 (COMPTON BRUCE JON [US] ET AL) 27 mars 2003 (2003-03-27) * le document en entier *	1-12	
A	----- WO 2008/061874 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; TRUNK) 29 mai 2008 (2008-05-29) * le document en entier *	1-12	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
7 juillet 2009		Raposo, Antonio	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0857850 FA 716643**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **07-07-2009**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008007150	A	17-01-2008	WO 2008007151 A2	17-01-2008
			WO 2008007152 A2	17-01-2008
-----				
EP 1825847	A	29-08-2007	CA 2642195 A1	07-09-2007
			CN 101426478 A	06-05-2009
			KR 20080094837 A	24-10-2008
			US 2008033030 A1	07-02-2008
			WO 2007100822 A2	07-09-2007
-----				
WO 8900045	A	12-01-1989	AU 2124588 A	30-01-1989
			DE 3721574 A1	12-01-1989
			EP 0370049 A1	30-05-1990
			JP 2504145 T	29-11-1990
			NZ 225158 A	21-12-1990
			ZA 8804622 A	28-02-1990
-----				
US 2003059471	A1	27-03-2003	AUCUN	
-----				
WO 2008061874	A	29-05-2008	EP 1925295 A1	28-05-2008
-----				

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION**  
**FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 716643  
FR 0857850

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 11-12, 1-10 (partiellement)

Une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et ribavirine.

---

2. revendications: 1-10 (partiellement)

Une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et ibuprofène.

---

3. revendications: 1-10 (partiellement)

Une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et citalopram.

---

4. revendications: 1-10 (partiellement)

Une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et paracétamol.

---

La première invention a été recherchée.

1. Il est considéré que les revendications couvrent les 4 inventions suivantes:

I) Revendications 11-12, 1-10 (partiellement): une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et ribavirine.

II) Revendications 1-10 (partiellement): une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et ibuprofène.

III) Revendications 1-10 (partiellement): une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et citalopram.

IV) Revendications 1-10 (partiellement): une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et paracétamol.

2. Les raisons pour lesquelles la présente demande porte sur 4 inventions non liées entre elles de telle sorte qu'elles ne formeraient qu'un seul concept inventif général, sont les suivantes:

2.1 La caractéristique technique en commun entre les groupes I et IV peut-être considérée comme:

- Une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION  
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 716643  
FR 0857850

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

inuline et une substance active.

2.2 Cependant, cette caractéristique technique en commun n'est pas nouvelle. D1 (W02008007150) décrit des compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles comprennent des granules obtenus par granulation par voie humide d'un mélange d'une substance active présentant une faible comprimabilité (comme paracétamol ou ibuprofène), d'inuline en tant que seul excipient de granulation et d'un solvant de granulation pharmaceutiquement acceptable (page 1, lignes 4-7; page 3, lignes 28-33; page 4, lignes 1-4; page 5, lignes 15-16; page 6, lignes 4-13; page 14, lignes 31-32; page 15, ligne 4). Donc, cette caractéristique technique en commun ne peut pas constituer le concept général inventif simple.

3. En outre, la condition d'unité de l'invention doit être accomplie seulement s'il existe une relation technique entre ces inventions, portant sur un ou plusieurs éléments techniques particuliers identiques ou correspondants. L'expression "éléments techniques particuliers" s'entend des éléments techniques qui déterminent une contribution de chacune des inventions revendiquées, considérée comme un tout, par rapport à l'état de la technique.

- Pour ci qui est du premier groupe d'inventions, la caractéristique technique spéciale peut-être définie comme une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et ribavirine.

- Pour ci qui est du deuxième groupe d'inventions, la caractéristique technique spéciale peut-être définie comme une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et ibuprofène.

- Pour ci qui est du troisième groupe d'inventions, la caractéristique technique spéciale peut-être définie comme une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et citalopram.

- Pour ci qui est du quatrième groupe d'inventions, la caractéristique technique spéciale peut-être définie comme une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend inuline et paracétamol.

3.1 Comme il n'est pas possible de trouver des caractéristiques techniques spéciales égales ou équivalentes entre ces groupes d'inventions, il n'est pas possible de trouver un seul concept inventif qui peut lier ces groupes d'inventions.