

(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 eurasiatique (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-Matthieu, 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



---

*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  
FR9109245, FR9208642, FR9709233, FR9814034, 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  
5 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  
10 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  
15 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,
- 20 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,

25 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  
30 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  
15 d'excipients est choisi dans le groupe comprenant notamment 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  
30 d'excipients est choisi dans le groupe comprenant notamment 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 pré-gélatinisé, 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 pré-gélatinisé et leurs mélanges.

De façon particulièrement avantageuse, le liant est choisi dans le groupe comprenant l'amidon de maïs, l'amidon pré-gélatinisé, 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 polyoxyéthylèneglycol 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.

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.

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 polyoxyéthylèneglycol micronisé (Macrogol 6000 micronisé), la leukine, le sodium benzoate et leurs mélanges.

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 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, l'arôme et le colorant 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 hypocholestérolémians, 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 antiasthmiques, 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  $\mu\text{m}$ .

L'enrobage des microcristaux ou microgranules de matière active peut être l'un de ceux décrits dans les demandes de brevet FR9109245, FR9704234 et FR9806384.

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 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 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.

Les microcristaux ou microgranules enrobés de matière active peuvent être préparés comme décrit dans les demandes  
25 de brevet FR9109245 et FR0014803.

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.

30 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 démelange.

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**

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

20 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 290-619 $\mu$ m avec un pic à 440 $\mu$ m.

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 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 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.

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

**REVENDEICATIONS**

1. Comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui  
5 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  
avalier, qui est à base d'au moins une matière active sous  
forme de microcristaux ou de microgranules enrobés et d'un  
10 mélange d'excipients sous forme de grains, caractérisé en  
ce que le mélange d'excipients comprend:

de 60 à 85% d'un diluant,  
de 3% à 20% d'un agent de désagrégation,  
de 1% à 8% d'un édulcorant,  
15 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  
20 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%, de  
préférence entre +10 et -10%, par rapport à la dimension  
des microcristaux ou microgranules enrobés.

25

2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé  
par le fait que le diluant est choisi dans le groupe  
comprenant notamment les polyols de moins de 13 atomes de  
carbone, en particulier le mannitol, le xylitol, le  
30 sorbitol, le maltitol, les celluloses microcristallines,  
les sucres et leurs dérivés, le phosphate dicalcique et ses  
dérivés, la glycine et autres acides aminés  
pharmaceutiquement compatibles, et leurs dérivés, le

lactose et ses dérivés et leurs mélanges, que l'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la  
5 crospovidone, le carboxyméthylamidon et leurs mélanges.

3. Comprimé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que le liant est choisi dans le groupe comprenant notamment l'acide alginique, l'alginate de  
10 sodium, l'amidon, l'amidon pré-gélatinisé, la carboxyméthylcellulose, la dextrine, la gélatine, le sirop de glucose, la gomme guar, les huiles végétales hydrogénées, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropyl-  
cellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, le silicate de  
15 magnésium et d'aluminium, les maltodextrines, la méthylcellulose, l'oxyde de polyéthylène, les polyméthacrylates, la copovidone, la povidone, les polyéthylène glycols, les celluloses microcristallines, les sucres et leurs dérivés et leurs mélanges.

20

4. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que les grains d'excipients peuvent en outre comprendre un arôme sous forme liquide ou de préférence sous forme pulvérulente  
25 ou particulaire, ajouté préférentiellement par mélange après la fabrication du granulé d'excipient proprement dit.

5. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le comprimé peut en outre comprendre un lubrifiant sous forme  
30 pulvérulente réparti à la surface du comprimé.

6. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que le comprimé peut en outre comprendre au moins un agent aromatisant et/ou au moins un colorant

5

7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que sa composition pondérale est la suivante:

10 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;

et 0 à 6%, de préférence moins de 2% de lubrifiant réparti à la surface du comprimé.

15

8. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que la dimension moyenne des microcristaux ou microgranules enrobés de matière active est de 100 $\mu$ m à 500 $\mu$ m , de préférence de 200 $\mu$ m à 400 $\mu$ m et la dimension des grains d'excipients est de 70 $\mu$ m à 650 $\mu$ m , de préférence de 180 $\mu$ m à 440 $\mu$ m .

20

9. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, 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).

25

30 10. Procédé de préparation de comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait qu'il comprend les étapes consistant à:

- 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  
5 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.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati	Application No
	PCT/FR 02/03690

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/26 A61K9/50		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 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) WPI Data, PAJ, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 790 387 A (PROGRAPHARM LABORATOIRES S.A.) 8 September 2000 (2000-09-08) page 1, line 1 -page 10, line 20 ---	1-10
Y	WO 81 02671 A (FARMACEUTISK LABORATORIUM FERRING A/S) 1 October 1981 (1981-10-01) page 10, line 21 -page 11, line 35 ---	1-10
A	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 December 1996 (1996-12-04) page 13; example 16 ---	1-10
A	FR 2 784 895 A (GATTEFOSSE S.A.) 28 April 2000 (2000-04-28) page 5, line 25 -page 6, line 10 page 7, line 8 - line 11 page 11 -----	2,3
<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  26 February 2003		Date of mailing of the international search report  05/03/2003
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  Benz, K

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatir	Application No
	PCT/FR 02/03690

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2790387	A	08-09-2000	FR 2790387 A1	08-09-2000
			AU 2922400 A	21-09-2000
			CN 1342067 T	27-03-2002
			EP 1156786 A1	28-11-2001
			WO 0051568 A1	08-09-2000
			HU 0200211 A2	29-06-2002
WO 8102671	A	01-10-1981	WO 8102671 A1	01-10-1981
			JP 57500432 T	11-03-1982
			US 4880794 A	14-11-1989
			US 5041431 A	20-08-1991
			US 4960765 A	02-10-1990
			US 4980173 A	25-12-1990
			US 5013727 A	07-05-1991
			US 4496553 A	29-01-1985
EP 745382	A	04-12-1996	AU 699715 B2	10-12-1998
			AU 1467195 A	15-08-1995
			EP 0745382 A1	04-12-1996
			FI 963022 A	31-07-1996
			JP 3122141 B2	09-01-2001
			NO 963180 A	30-09-1996
			NZ 278678 A	25-03-1998
			RU 2147227 C1	10-04-2000
			CA 2179382 A1	03-08-1995
			CN 1139878 A	08-01-1997
			HU 74908 A2	28-03-1997
			WO 9520380 A1	03-08-1995
			PL 315552 A1	12-11-1996
			TW 391880 B	01-06-2000
			US 5576014 A	19-11-1996
ZA 9500702 A	12-12-1995			
FR 2784895	A	28-04-2000	FR 2784895 A1	28-04-2000
			AU 6344899 A	15-05-2000
			EP 1123089 A1	16-08-2001
			WO 0024385 A1	04-05-2000
			JP 2002528409 T	03-09-2002

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 02/03690

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K9/26 A61K9/50

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 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)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 790 387 A (PROGRAPHARM LABORATOIRES S.A.) 8 septembre 2000 (2000-09-08) page 1, ligne 1 -page 10, ligne 20 ---	1-10
Y	WO 81 02671 A (FARMACEUTISK LABORATORIUM FERRING A/S) 1 octobre 1981 (1981-10-01) page 10, ligne 21 -page 11, ligne 35 ---	1-10
A	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 décembre 1996 (1996-12-04) page 13; exemple 16 ---	1-10
A	FR 2 784 895 A (GATTEFOSSE S.A.) 28 avril 2000 (2000-04-28) page 5, ligne 25 -page 6, ligne 10 page 7, ligne 8 - ligne 11 page 11 -----	2, 3

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:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*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)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*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
- \*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
- \*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
- \*8\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 février 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/03/2003

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

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 02/03690

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2790387	A	08-09-2000	FR	2790387 A1	08-09-2000
			AU	2922400 A	21-09-2000
			CN	1342067 T	27-03-2002
			EP	1156786 A1	28-11-2001
			WO	0051568 A1	08-09-2000
			HU	0200211 A2	29-06-2002
WO 8102671	A	01-10-1981	WO	8102671 A1	01-10-1981
			JP	57500432 T	11-03-1982
			US	4880794 A	14-11-1989
			US	5041431 A	20-08-1991
			US	4960765 A	02-10-1990
			US	4980173 A	25-12-1990
			US	5013727 A	07-05-1991
			US	4496553 A	29-01-1985
EP 745382	A	04-12-1996	AU	699715 B2	10-12-1998
			AU	1467195 A	15-08-1995
			EP	0745382 A1	04-12-1996
			FI	963022 A	31-07-1996
			JP	3122141 B2	09-01-2001
			NO	963180 A	30-09-1996
			NZ	278678 A	25-03-1998
			RU	2147227 C1	10-04-2000
			CA	2179382 A1	03-08-1995
			CN	1139878 A	08-01-1997
			HU	74908 A2	28-03-1997
			WO	9520380 A1	03-08-1995
			PL	315552 A1	12-11-1996
			TW	391880 B	01-06-2000
US	5576014 A	19-11-1996			
ZA	9500702 A	12-12-1995			
FR 2784895	A	28-04-2000	FR	2784895 A1	28-04-2000
			AU	6344899 A	15-05-2000
			EP	1123089 A1	16-08-2001
			WO	0024385 A1	04-05-2000
			JP	2002528409 T	03-09-2002