



(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN  
CANADIAN PATENT APPLICATION**

(13) **A1**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2020/08/13  
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2021/02/18  
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2022/02/02  
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2020/051464  
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2021/028640  
(30) Priorité/Priority: 2019/08/13 (FR FR19 09185)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 9/00* (2006.01),  
*A61K 31/485* (2006.01), *A61K 9/20* (2006.01),  
*A61P 25/04* (2006.01)  
(71) Demandeur/Applicant:  
ETHYPHARM, FR  
(72) Inventeurs/Inventors:  
CRIERE, BRUNO, FR;  
ZERROUK, JACK, FR  
(74) Agent: SMART & BIGGAR LLP

(54) Titre : COMPRIME ORODISPERSIBLE D'OPIOIDE A FAIBLE DOSAGE ET SON PROCEDURE DE PREPARATION  
(54) Title: LOW-DOSAGE ORODISPERSIBLE OPIOID TABLET AND METHOD FOR PREPARING SAME

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention porte sur un Comprimé orodispersible d'opioïde à faible dosage comprenant : - 10 à 30% en masse par rapport à la masse totale du comprimé de granulés d'opioïde, et - 70% à 90% en masse par rapport à la masse totale du comprimé d'un mélange d'excipients de compression; lesdits granulés comprenant 8 à 27% en masse par rapport à la masse des granulés dudit opioïde et 72% à 93% en masse par rapport à la masse des granulés d'un mélange de diluant et de liant, ledit mélange d'excipients de compression comprenant au moins un agent de désintégration, un agent diluant, un agent lubrifiant, un agent perméabilisant, et éventuellement un édulcorant, un arôme et/ou un colorant, le ratio entre l'agent lubrifiant et l'agent perméabilisant étant supérieur ou égal à 1, la quantité d'agent lubrifiant étant de 1 à 2% en masse par rapport à la masse totale du comprimé, et la quantité d'agent perméabilisant étant de 0,5 à 5% en masse par rapport à la masse totale du comprimé, et sur son procédé de préparation.

**(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**  
18 février 2021 (18.02.2021)

**WIPO | PCT**

**(10) Numéro de publication internationale**  
**WO 2021/028640 A1**

**(51) Classification internationale des brevets :**

*A61K 9/00* (2006.01)      *A61K 31/485* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)      *A61P 25/04* (2006.01)

SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

**(21) Numéro de la demande internationale :**

PCT/FR2020/051464

**(22) Date de dépôt international :**

13 août 2020 (13.08.2020)

**(25) Langue de dépôt :**

français

**(26) Langue de publication :**

français

**(30) Données relatives à la priorité :**

FR19 09185      13 août 2019 (13.08.2019)      FR

**Publiée:**

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

**(71) Déposant : ETHYPHARM [FR/FR] ;** 194 Bureaux de la Colline Bâtiment D, 92213 SAINT-CLOUD CEDEX (FR).

**(72) Inventeurs : CRIERE, Bruno ;** 20 rue de la liberté, 27930 GRAVIGNY (FR). **ZERROUK, Jack ;** 364 Boulevard Jean Jaurès, 76000 ROUEN (FR).

**(74) Mandataire : PLASSERAUD IP ;** 66 rue de la Chaussée d'Antin, 75440 PARIS CEDEX 09 (FR).

**(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) :** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,

**(54) Title:** LOW-DOSAGE ORODISPERSIBLE OPIOID TABLET AND METHOD FOR PREPARING SAME

**(54) Titre :** COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE D'OPIOÏDE À FAIBLE DOSAGE ET SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION

**(57) Abstract:** The invention relates to a low-dosage orodispersible opioid tablet comprising: - 10 to 30% by weight relative to the total weight of the tablet of opioid granules, and - 70% to 90% by weight relative to the total weight of the tablet of a mixture of compression excipients; the granules comprising 8 to 27% by weight relative to the weight of the granules of the opioid and 72% to 93% by weight relative to the weight of the granules of a mixture of diluent and binder, the mixture of compression excipients comprising at least one disintegrating agent, one diluting agent, one lubricating agent, one permeabilising agent, and optionally a sweetener, a flavouring and/or a colouring, the ratio between the lubricating agent and the permeabilising agent being greater than or equal to 1, the quantity of lubricating agent being 1 to 2% by weight relative to the total weight of the tablet, and the quantity of permeabilising agent being 0.5 to 5% by weight relative to the total weight of the tablet, and to the method for preparing same.

**(57) Abrégé :** L'invention porte sur un Comprimé orodispersible d'opioïde à faible dosage comprenant : - 10 à 30% en masse par rapport à la masse totale du comprimé de granulés d'opioïde, et - 70% à 90% en masse par rapport à la masse totale du comprimé d'un mélange d'excipients de compression; lesdits granulés comprenant 8 à 27% en masse par rapport à la masse des granulés dudit opioïde et 72% à 93% en masse par rapport à la masse des granulés d'un mélange de diluant et de liant, ledit mélange d'excipients de compression comprenant au moins un agent de désintégration, un agent diluant, un agent lubrifiant, un agent perméabilisant, et éventuellement un édulcorant, un arôme et/ou un colorant, le ratio entre l'agent lubrifiant et l'agent perméabilisant étant supérieur ou égal à 1, la quantité d'agent lubrifiant étant de 1 à 2% en masse par rapport à la masse totale du comprimé, et la quantité d'agent perméabilisant étant de 0,5 à 5% en masse par rapport à la masse totale du comprimé, et sur son procédé de préparation.



**WO 2021/028640 A1**

## Description

### **Titre : Comprimé orodispersible d'opioïde à faible dosage et son procédé de préparation.**

[0001] La présente invention concerne une forme pharmaceutique orale d'opioïde, notamment de morphine et ses sels, à libération immédiate à faible dosage et son procédé de préparation.

#### **Domaine technique**

[0002] Les opioïdes et notamment la morphine sont utilisés pour le traitement de la douleur modérée à sévère. La morphine est également utilisée pour le traitement des douleurs chroniques.

#### **Technique antérieure**

[0003] Les comprimés orodispersibles ou ODT (orodispersible tablets) représentent une forme galénique en plein essor, qui s'est beaucoup développée au cours des dernières années. En effet, les comprimés orodispersibles présentent de nombreux avantages et sont particulièrement adaptés aux patients ayant des difficultés de déglutition, par exemple les enfants et les personnes âgées. Cependant, ces populations ne sont pas les seules à présenter une dysphagie, puisqu'environ 30 à 50 % de la population est concernée par ce problème. Les comprimés orodispersibles sont également adaptés aux personnes n'ayant pas un accès facile à l'eau, notamment lors de voyages. Un autre avantage desdits comprimés est qu'ils permettent une utilisation pratique et discrète.

[0004] Ainsi, même si les comprimés orodispersibles restent une forme assez répandue et appréciée des patients, notamment pour leur utilisation pratique et rapide, une étude effectuée par la Demanderesse a montré que le goût et la sensation en bouche d'un comprimé semblent être les paramètres les plus importants pour les patients, et donc le mauvais goût et/ou la sensation désagréable en bouche sont une des causes majeures de la non-observance des traitements médicaux, et donc de leur non-réussite.

**[0005]** Pour permettre une désintégration rapide, les comprimés orodispersibles sont de structure poreuse et sont comprimés à des pressions plus faibles que les comprimés conventionnels, les inconvénients étant qu'ils peuvent être plus fragiles et difficiles à manipuler.

- 5 **[0006]** Dans la demande de brevet WO 01/19336, les comprimés orodispersibles décrits sont obtenus par compression directe. Cependant cette méthode de compression directe n'est pas toujours pleinement satisfaisante, notamment en termes de friabilité et temps de désagrégation des comprimés ainsi obtenus.

**[0007]** La demande de brevet WO 00/06126 au nom de TAKEDA CHEMICAL  
10 INDUSTRIES divulgue une forme ODT pouvant contenir un principe actif qui n'est pas un opioïde, un sucre et entre 5 à 7% d'hydroxypropyl cellulose. La quantité de principe actif est de 0,01 et 70 partie par poids. Les comprimés ODT sont réalisés à partir de granules enrobés.

**[0008]** La demande de brevet WO 00/78292 au nom de TAKEDA CHEMICAL  
15 INDUSTRIES divulgue une forme ODT pouvant contenir de la morphine dans son noyau et réalisée à partir de mannitol. La quantité de principe actif est entre 0,01 et 70 partie par poids. La demande divulgue également l'utilisation de cellulose microcristalline comme liant, de crospovidone comme désintégrant.

**[0009]** La demande de brevet WO 2009/086046 déposée par Eurand Inc.  
20 divulgue une forme ODT pouvant contenir de la morphine dans son noyau. La demande divulgue également de la povidone ou de l'HPC comme liant, de la crospovidone comme désintégrant, de la cellulose microcristalline comme diluant et du magnésium stéarate comme lubrifiant.

**[0010]** La demande de brevet WO 2007/141328 au nom de la demanderesse  
25 décrit des comprimés sublinguaux contenant une faible dose de principe actif enrobé sur un noyau.

**[0011]** Cependant il existe toujours à ce jour certaines caractéristiques limitant le développement industriel des comprimés orodispersibles, notamment l'uniformité de teneur en principe actif pour les faibles dosages.

30 **[0012]** On appelle faible dosage en principe actif, un dosage de 0,1 à 5%, de préférence de 0,2 à 3% et plus préférentiellement encore de 0,5 à 1,5% en masse

de principe actif par rapport à la masse totale du comprimé avec une teneur en principe actif par comprimé de 7 à 0,5 mg, de préférence de 5,5 à 1,5 mg, plus préférentiellement encore d'environ 5 mg, 2,5 mg ou 1 mg.

[0013] Il apparaît donc nécessaire aujourd'hui de proposer un comprimé orodispersible présentant une faible dose d'opioïde, notamment de morphine ou de ses sels et qui présente une uniformité de teneur même à faible dosage et une sensation en bouche plaisante.

### Résumé

[0014] Il a maintenant été trouvé de façon surprenante par la Demanderesse qu'à l'aide d'une formulation bien spécifique, il était possible d'obtenir industriellement des comprimés orodispersibles présentant un faible dosage en opioïde, qui présentent une uniformité de teneur satisfaisante, un temps de désintégration rapide et une acceptabilité en bouche tout à fait satisfaisante.

[0015] Ainsi, il est proposé un comprimé orodispersible d'opioïde à faible dosage comprenant :

10 à 30%, de préférence 15 à 25 % et plus préférentiellement encore environ 20% en masse par rapport à la masse totale du comprimé de granulés d'opioïde et 70 à 90%, de préférence de 75 à 85% et plus préférentiellement encore environ 80% en masse par rapport à la masse totale du comprimé d'un mélange d'excipients de compression,

les granulés comprenant 8 à 27%, de préférence 10 à 25% en masse par rapport à la masse des granulés dudit opioïde et 72% à 93%, de préférence 70 à 90 % en masse par rapport à la masse des granulés d'un mélange de diluant et de liant, et ledit mélange d'excipients de compression comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble diluant, un agent lubrifiant, un agent perméabilisant, et éventuellement un édulcorant, un arôme et/ou un colorant,

le ratio entre l'agent lubrifiant et l'agent perméabilisant étant supérieur ou égal à 1, la quantité d'agent lubrifiant étant de 1 à 2%, de préférence de 1,05 à 1,50% en masse par rapport à la masse totale du comprimé, et

la quantité d'agent perméabilisant étant de 0,5 à 5%, de préférence de 1 à 2,5 % en masse par rapport à la masse totale du comprimé.

[0016] Selon un autre aspect, il est proposé un procédé de préparation d'un comprimé orodispersible.

[0017] Selon un autre aspect, il est proposé l'utilisation d'une quantité donnée de stéarate de magnésium et d'une silice ayant une grande affinité pour les milieux aqueux, telle qu'une silice colloïdale, une silice précipitée, ou un mélange de silice colloïdale et de silice précipitée, de préférence une silice précipitée, pour améliorer l'homogénéité de comprimé orodispersible à faible dosage en opioïde.

### Description détaillée

[0018] La présente invention porte sur un comprimé orodispersible d'opioïde à faible dosage comprenant :

10 10 à 30%, de préférence 15 à 25 % et plus préférentiellement encore environ 20% en masse par rapport à la masse totale du comprimé de granulés d'opioïde et 70 à 90%, de préférence de 75 à 85% et plus préférentiellement encore environ 80% en masse par rapport à la masse totale du comprimé d'un mélange d'excipients de compression,

15 les granulés comprenant 8 à 27%, de préférence 10 à 25% en masse par rapport à la masse des granulés dudit opioïde et 72% à 93%, de préférence 70 à 90 % en masse par rapport à la masse des granulés d'un mélange de diluant et de liant, et ledit mélange d'excipients de compression comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble diluant, un agent lubrifiant, un agent perméabilisant, et éventuellement un édulcorant, un arôme et/ou un colorant,

20 le ratio entre l'agent lubrifiant et l'agent perméabilisant étant supérieur ou égal à 1, la quantité d'agent lubrifiant étant de 1 à 2%, de préférence de 1,05 à 1,50% en masse par rapport à la masse totale du comprimé, et

25 la quantité d'agent perméabilisant étant de 0,5 à 5%, de préférence de 1 à 2,5 % en masse par rapport à la masse totale du comprimé.

[0019] Au sens de la présente invention, un comprimé orodispersible est un comprimé qui se désintègre ou se désagrège dans la bouche, uniquement au contact de la salive, sans apport d'eau et sans être mâché, en moins de 60 secondes, de préférence en moins de 40 secondes, et plus préférentiellement encore en moins de 30 secondes, en formant une suspension facile à avaler.

**[0020]** Le temps de désintégration (ou désagrégation) 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 résultant de la désintégration (désagrégation) du comprimé au contact de la salive. Ce temps de désintégration correspond au temps de désintégration in vivo.

**[0021]** On peut également mesurer le temps de désintégration in vitro des comprimés orodispersibles selon l'invention. Ce temps de désintégration est mesuré selon la Pharmacopée Européenne 2.9.1 sur un appareil Erweka ZT 301 ou tout autre appareil de mesure du temps de désintégration des comprimés, correspondant à la Pharmacopée Européenne 2.9.1. Le temps de désintégration in vitro des comprimés selon l'invention est de 10 à 20 secondes.

**[0022]** Les granulés de la présente invention se rapportent à des agglomérats de particules, qui comprennent un opioïde comme principe actif, un diluant et un liant.

**[0023]** L'opioïde est choisi parmi la morphine, la bupremorphine, la desomorphine, la dihydromorphine, l'hydrocodone, l'hydromorphone, la méthadone, l'oxycodone, l'oxymorphone.

**[0024]** L'opioïde peut être sous forme libre ou sous forme d'ester, de sel, d'hydrate, de solvate, de polymorphe, d'isomère ou d'autres formes pharmaceutiquement acceptables.

**[0025]** L'invention est tout particulièrement adaptée à la morphine ou au sulfate de morphine. Dans ce qui suit on utilisera indifféremment « sulfate de morphine » ou « morphine sulfate ».

**[0026]** L'opioïde est présent dans les granulés à raison de 8 à 27%, de préférence de 15 à 25% et plus préférentiellement encore environ 20% masse par rapport à la masse totale des granulés.

**[0027]** Le diluant présent dans les granulés est un diluant pharmaceutiquement acceptable qui est soluble et est choisi parmi le mannitol, la cellulose microcristalline et leurs mélanges.

**[0028]** Le liant présent dans les granulés est un liant pharmaceutiquement acceptable, de préférence un dérivé de cellulose, notamment l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, et l'hydroxyéthylcellulose, et leurs mélanges.

- 5 **[0029]** Le ratio en poids entre le diluant et le liant dans les granulés est de 20 :1 à 10 :1, de préférence de 15 :1.

**[0030]** Les granulés de la présente invention peuvent être obtenus par un procédé en lui-même connu tel que, par exemple, l'extrusion-sphéronisation, la granulation humide ou à chaud.

- 10 **[0031]** Les granulés sont présents dans le comprimé orodispersible à raison de 10 à 30 %, de préférence de 15 à 25%, plus préférentiellement d'environ 20% en masse de la masse totale du comprimé. En dessous de 10%, il est difficile d'obtenir une bonne homogénéité en principe actif. Au-delà de 30%, le temps de désintégration du comprimé est diminué et la sensation en bouche n'est pas très  
15 satisfaisante.

**[0032]** Le comprimé orodispersible comprend également un mélange d'excipients de compression.

- [0033]** Un agent diluant présent dans le mélange d'excipients de compression est choisi parmi la cellulose microcristalline, un polyol de moins de 13 atomes de  
20 carbone, notamment le mannitol, le xylitol, le sorbitol et / ou le maltitol, ou leurs mélanges

- [0034]** L'agent diluant se présente soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500µm, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à  
25 100 µm.

**[0035]** Il est utilisé de préférence au moins deux agents diluants différents tels que le Mannitol 60 et le Mannitol SD200

**[0036]** La proportion d'agent diluant retenue pour la constitution du comprimé orodispersible par rapport à la masse du comprimé est de 30 à 90% en masse.

**[0037]** L'agent de désagrégation, encore appelé agent de désintégration ou désintégrant, est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désigné dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leur mélange. Grâce au choix et à la proportion  
5 de cet agent de désagrégation, le comprimé conserve une dureté acceptable pour des conditions de manipulation normales des comprimés lorsqu'ils sont conservés en conditionnement étanche jusqu'à des températures d'au moins 30°C.

**[0038]** La proportion d'agent de désagrégation retenue pour la constitution du comprimé orodispersible est de 1 à 15% en masse, de préférence de 2 à 10% en  
10 masse et plus préférentiellement d'environ 5 % en masse par rapport à la masse du comprimé.

**[0039]** Le lubrifiant préférentiellement utilisé dans ce mélange d'excipients est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le stéarylfumarate de sodium, l'acide stéarique, le polyéthylène glycol micronisé (Macrogol 6000  
15 micronisé), et leurs mélanges Il peut être utilisé dans une proportion de 1 à 2% en masse par rapport à la masse totale du comprimé. De préférence on utilise du stéarate de magnésium. Une quantité inférieure à 1% peut être insuffisante en condition industrielle notamment pour les faibles dosages et provoquer des phénomènes de collage. Une quantité supérieure à 2% augmente le temps de  
20 désintégration du comprimé.

**[0040]** Comme agent perméabilisant on utilise un composé choisi dans le groupe comprenant notamment des silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, telles que les silices colloïdales, les silices précipitées, par exemple les silices précipitées connues sous le nom de marque Syloid®, les maltodextrines,  
25 les  $\beta$ -cyclodextrines et leurs mélanges.

**[0041]** Selon un mode de réalisation avantageux des comprimés conformes à l'invention, l'agent perméabilisant est choisi parmi la silice précipitée, la silice colloïdale, et leurs mélanges, et de manière encore plus avantageuse, l'agent perméabilisant est une silice précipitée. En effet, non seulement ces silices  
30 contribuent à une meilleure désagrégation des comprimés mais en outre, de par leurs propriétés de perméabilisant/d'agent d'écoulement, elles favorisent les réarrangements particuliers au cours de la compression et elles permettent de

réduire , d'une part, la quantité de lubrifiant hydrophobe nécessaire pour assurer la fabrication dans des conditions optimales et, d'autre part, de réduire l'intensité de la force de compression pour obtenir un comprimé manipulable dans des conditions industrielles.

- 5 **[0042]** La proportion d'agent perméabilisant par rapport à la masse du comprimé est comprise entre 0,5 et 5% en masse, de préférence de 1 à 2,5% en masse par rapport à la masse totale du comprimé.

**[0043]** Pour obtenir une bonne homogénéité en principe actif et un temps de désintégration satisfaisants sans difficulté lors de la fabrication industrielle, il est  
10 important que le ratio en poids du lubrifiant à l'agent perméabilisant soit supérieur ou égal à 1.

**[0044]** Le mélange d'excipients entrant dans la composition des comprimés selon l'invention peut également comprendre un édulcorant, un arôme et un colorant.

**[0045]** L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment  
15 l'aspartam, l'acesulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, et leurs mélanges.

**[0046]** Les arômes et colorants sont ceux utilisés habituellement en pharmacie pour la préparation de comprimés.

**[0047]** Les comprimés conformes à l'invention présentent, par rapport aux  
20 comprimés du genre en question qui existent déjà, une amélioration, de la palatabilité et en particulier du goût et de la texture et peuvent permettre de réduire le ratio masse du comprimé/dose de principe actif.

**[0048]** Ils présentent une dureté satisfaisante permettant leur manipulation dans des conditions opératoires standards sans précautions opératoires particulières. A  
25 titre indicatif, on signale que des duretés répondant à ces conditions sont généralement comprises entre 20 et 70 Newtons.

**[0049]** Selon un mode de réalisation particulier, le comprimé selon l'invention comprend:

- 10 à 30% de granulés d'opioïde ;  
30 60 à 85% de diluant ;

2 à 10% de désintégrant,  
1 à 2% de lubrifiant ;  
0,5 à 5% d'agent perméabilisant ;  
0 à 5% d'édulcorant, d'arôme et/ou de colorant,

5 les pourcentages étant en masse par rapport à la masse totale du comprimé.

**[0050]** L'invention porte également sur un procédé de préparation d'un comprimé orodispersible tel que décrit précédemment comprenant :

- la préparation de granulés d'opioïde par granulation humide, granulation sèche, granulation à chaud et/ ou sphéronisation dudit opioïde avec un diluant et un liant ;
- 10 - la préparation d'un mélange pulvérulent comprenant un désintégrant, un diluant, un agent perméabilisant et éventuellement un arôme, un édulcorant et/ou un colorant ;
- le mélange des granulés d'opioïde avec le mélange pulvérulent obtenu à l'étape précédente ;
- 15 - la lubrification du mélange par ajout de l'agent lubrifiant ;
- la compression du mélange lubrifié.

**[0051]** Les granulés sont préparés de la façon suivante :

On réalise une étape de mélange du principe actif, du diluant et du liant, à une vitesse de pale comprise entre 200 et 80 rpm (rotation par minute), de préférence  
20 entre 170 et 110 rpm et plus préférentiellement encore de 140 rpm à une température comprise en 30 et 10° C, de préférence entre 25 et 15°C, et plus préférentiellement encore à 20°C. La durée de cette étape est comprise entre 500 et 75 secondes, de préférence entre 400 et 150 secondes et plus préférentiellement encore de 300 secondes de sorte à obtenir un mélange  
25 homogène.

On réalise ensuite une étape de mouillage selon les connaissances générales de l'Homme du Métier en fonction de la quantité de matière première utilisée.

Enfin une étape de granulation est effectuée à une vitesse de pale comprise entre 170 et 50 rpm (rotation par minute), de préférence entre 140 et 80 rpm et plus  
30 préférentiellement encore de 110 rpm à une température comprise en 30 et 10° C, de préférence entre 25 et 15°C, et plus préférentiellement encore à 20°C, la vitesse émotteur est comprise entre 1500 et 500 rpm, de préférence entre 1250 et

750 rpm, et plus préférentiellement encore à 1000 rpm,

On sèche les grains obtenus par granulation jusqu'à une température comprise entre 40 et 24°C, de préférence entre 36 et 28 °C, et plus préférentiellement encore à 32°C. Le séchage se poursuit jusqu'à atteindre une perte à dessiccation  
5 de moins de 3,00%. cette perte à dessiccation est réalisée au moyen d'une thermobalance Mettler HR 73 (10 minutes à 105°C).

On réalise ensuite une étape de réduction de la taille des particules grâce à un broyage (broyeur couteau/marteau ou broyeur conique), suivie d'un tamisage au travers d'une grille ayant une d'ouverture de 1100 µm à 100 µm, de préférence  
10 entre 800 µm et 200 µm et plus préférentiellement encore de 500 µm

**[0052]** De façon séparée, on prépare le mélange d'excipients de compression à l'exception du lubrifiant.

**[0053]** Puis on ajoute les granulés préalablement préparés.

**[0054]** On peut également mélanger les granulés avec une partie des excipients  
15 de compression puis ajouter les excipients restants.

**[0055]** L'étape de lubrification est réalisée de la façon suivante.

**[0056]** La quantité totale de lubrifiant, de préférence de stéarate de magnésium est ajoutée au mélange précédemment effectué, la lubrification est réalisée avec une vitesse de rotation comprise entre 1 et 20 rpm, de préférence entre 5 et 15  
20 rpm et plus préférentiellement encore 10 rpm pendant 1 à 12 minutes, de préférence 3 à 9 minutes et plus préférentiellement encore 6 minutes suivant la masse du mélange.

**[0057]** L'étape de compression est réalisée sur une machine rotative réglée afin d'obtenir des comprimés ayant les caractéristiques cibles masse et dureté  
25 données.

**[0058]** Enfin, l'invention porte sur l'utilisation de 1 à 2 % de lubrifiant et d'un agent perméabilisant dans un ratio lubrifiant/agent perméabilisant >1, pour améliorer l'homogénéité en principe actif opioïde d'un comprimé orodispersible faiblement dosé, le % étant en masse par rapport à la masse du comprimé orodispersible.

**[0059]** Les exemples ci-après permettent de mieux comprendre l'invention. Ils sont donnés à titre d'illustration seulement mais ne sont pas limitatifs.

## **Exemples**

5 **[0060]** EXEMPLE 1 :

**[0061]** On prépare des comprimés orodispersibles de morphine sulfate dosés à 1 mg, 2,5 mg et 5 mg.

**[0062]** Ces comprimés sont préparés comme indiqué ci-après, avec les constituants présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

[Tableau 1]

Ingrédient	Fonction	%	Dosage 1 mg	Dosage 2.5 mg	%	Dosage 5 mg	%
<b>Pour les granulés</b>							
Morphine Sulfate	Principe Actif	2.00%	1.0 mg	2.5 mg	2.0%	5.0 mg	2.00%
Mannitol 60	Diluant	7.50%	3.8 mg	9.4 mg	7.50%	18.75mg g	7.50%
Hydroxypropyl Cellulose	Liant	0.50%	0.3 mg	0.6 mg	0.50%	1.25 mg	0.50%
<b>Excipients de compression</b>							
Crospovidone (Polyplassdone Ultra®)	Désintégrant	5.00%	2.5 mg	6.3 mg	5.00%	12.5 mg	5.00%
Mannitol SD200	Diluant	55.80%	27.9 mg	69.8 mg	55.80%	139.5 mg	55.80%
Mannitol 60	Diluant	13.95%	7.0 mg	17.4 mg	13.95%	34.9 mg	13.95%
Cellulose microcristalline	Diluant	10.00%	5.0 mg	12.5 mg	10.00%	25.0 mg	10.00%
Acesulfame K+	Edulcorant	2.00%	1.0 mg	2.5 mg	2.00%	5.0 mg	2.00%
Saveur orange	Arôme	1.00%	0.5 mg	1.3 mg	1.00%	2.5 mg	1.00%
Silice précipitée (Syloid 244®)	Agent d'écoulement/ perméabilisant	1.00%	0.5 mg	1.3 mg	1.00%	2.5 mg	1.00%
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	1.25%	0.6 mg	1.6 mg	1.25%	3.1 mg	1.25%
	<b>TOTAL</b>	<b>100.0%</b>	<b>50 mg</b>	<b>125 mg</b>	<b>100.0%</b>	<b>250 mg</b>	<b>100.0%</b>

[0063] On réalise une étape de mélange des matières premières suivantes : HPC-SL, Mannitol 60 PhE, Morphine Sulfate, à une vitesse de pale de 140 rpm à une température d'environ 20°C.

[0064] La durée de cette étape est de 300 secondes de sorte à obtenir un mélange homogène.

- [0065] On réalise une étape de mouillage du mélange ci-dessus au moyen d'une pompe péristaltique. La durée de cette étape est de 1 à 10 minutes, de préférence 2 à 5 minutes et plus préférentiellement encore 3 minutes.
- [0066] Enfin la granulation est effectuée à une vitesse de pale de 110 rpm et à  
5 une température de 20°C, la vitesse émotteur est de 1000 rpm,
- [0067] La durée de l'étape de granulation est d'environ 60 secondes.
- [0068] On sèche les grains obtenus à une température de 32°C. Le séchage se poursuit jusqu'à atteindre une perte à dessiccation de moins de 3,00%.
- [0069] Les granulés subissent ensuite une étape de réduction de taille au moyen  
10 d'un broyeur au travers d'une grille ayant une ouverture de 500 µm.
- [0070] Pré-mélange et mélange de la phase externe.
- [0071] Les matières suivantes sont pré-mélangées dans une cuve, granules de morphine sulfate obtenus précédemment, Polyplasdone Ultra, Acésulfame de Potassium, Arôme, Syloid 244, la moitié de la quantité totale de Mannitol 200 SD
- 15 [0072] La vitesse de rotation de la cuve est fixée à 10 rpm pendant 1 à 20 minutes, de préférence 5 à 15 minutes et plus préférentiellement encore 10 minutes.
- [0073] S'ensuit l'étape de mélange avec l'ajout de la seconde moitié de Mannitol 200 SD, le Mannitol 60 et la Cellulose Microcristalline à une vitesse de rotation de la cuve de 10 rpm pendant 30 minutes.
- 20 [0074] Etape de lubrification :
- [0075] La quantité totale de Stéarate de magnésium est ajoutée au mélange précédemment effectué, la lubrification est réalisée avec une vitesse de rotation de 10 rpm pendant 6 minutes.
- [0076] On comprime le mélange obtenu sur une machine rotative afin d'obtenir  
25 des comprimés ayant les caractéristiques cibles masses et dureté données dans les tableaux 2 à 4 respectivement pour les comprimés de morphine dosés à 1 mg, 2,5 mg et 5 mg.

**[0077]** [Tableau 4]

Paramètre	Cible
Masse	50 mg
Dureté	40 N

**[0078]** [Tableau 5]

Paramètre	Cible
Masse	125 mg
Dureté	55 N

5 **[0079]** [Tableau 6]

Paramètre	Cible
Masse	250 mg
Dureté	60 N

**[0080]** Pour chacun des comprimés, le temps de désagrégation moyen en bouche était de 40 secondes.

**[0081]** Exemple 2

- 10 On procède comme pour l'exemple 1, avec les compositions données dans le Tableau 7 ci-dessous.

[Tableau 7]

Ingrédient	Fonction	%	Dosage 1 mg	Dosage 2.5 mg	%	Dosage 5 mg	%
<b>Pour les granulés</b>							
Morphine Sulfate	API	2.00%	1.0 mg	2.5 mg	2.00%	5.0 mg	2.00%
Mannitol 60	Diluant	7.50%	3.8 mg	9.4 mg	7.50%	18.75 mg	7.50%
Hydroxypropyl Cellulose	Liant	0.50%	0.3 mg	0.6 mg	0.50%	1.25 mg	0.50%
<b>Mélange d'excipients de compression</b>							
Crospovidone	Désintégrant	5.00%	2.5 mg	6.3 mg	5.00%	12.50 mg	5.00%
Mannitol SD200	Diluant	56.00%	28.0 mg	70.0 mg	56.00%	140.0 mg	56.00%
Mannitol 60	Diluant	14.00%	7.0 mg	17.5 mg	14.00%	35.0 mg	14.00%
Cellulose Microcristalline	Diluant	10.00%	5.0 mg	12.5 mg	10.00%	25.0 mg	10.00%
Acesulfame K+	Edulcorant	2.00%	1.0 mg	2.5 mg	2.00%	5.0 mg	2.00%
Saveur orange	Arôme	1.00%	0.5 mg	1.3 mg	1.00%	2.5 mg	1.00%
Syloid	Agent d'écoulement/ perméabilisant	1.00%	0.5 mg	1.3 mg	1.00%	2.5 mg	1.00%
Magnesium Stearate	Lubrifiant	1.00%	0.5 mg	1.3 mg	1.00%	2.5mg	1.00%
	<b>TOTAL</b>	<b>100.00%</b>	<b>50 mg</b>	<b>125 mg</b>	<b>100.00%</b>	<b>250 mg</b>	<b>100.00%</b>

**[0082]** Pour le comprimé à 1%, on a observé un léger collage lors de la compression.

5 **[0083]** Exemple 3 :

**[0084]** On procède comme dans l'exemple 1 avec les compositions suivantes

**[0085]** [Tableau 8]

Ingrédient	Fonction	%	Dosage 1 mg	Dosage 2.5 mg	%	Dosage 5 mg	%
<b>Pour les granulés</b>							
Morphine Sulfate	API	2.00%	1.0 mg	2.5 mg	2.00%	5.0 mg	2.00%
Mannitol 60	Diluant	7.50%	3.8 mg	9.4 mg	7.50%	18.75 mg	7.5%
Hydroxypropyl Cellulose	Liant	0.50%	0.3 mg	0.6 mg	0.50%	1.25 mg	0.50%
<b>Mélange d'excipients de compression</b>							
Crospovidone	Désintégrant	5.00%	2.5 mg	6.3 mg	5.00%	12.50 mg	5.00%
Mannitol SD200	Diluant	55.60%	27.8 mg	69.5 mg	55.60%	139.0 mg	55.60%
Mannitol 60	Diluant	13.90%	7.0 mg	17.4 mg	13.90%	34.8 mg	13.90%
Cellulose Microcristalline	Diluant	10.00%	5.0 mg	12.5 mg	10.00%	25.0 mg	10.00%
Acesulfame K+	Edulcorant	2.00%	1.0 mg	2.5 mg	2.00%	5.0 mg	2.00%
Saveur orange	Arôme	1.00%	0.5 mg	1.3 mg	1.00%	2.5 mg	1.00%
Syloïd	Agent d'écoulement/ perméabilisant	1.00%	0.5 mg	1.3 mg	1.00%	2.5 mg	1.00%
Magnesium Stearate	Lubrifiant	1.50%	0.8 mg	1.9 mg	1.50%	3.75mg	1.50%
	<b>TOTAL</b>	<b>100.00%</b>	<b>50 mg</b>	<b>125 mg</b>	<b>100.00%</b>	<b>250 mg</b>	<b>100.00%</b>

**[0086]**

Aucune difficulté n'est apparue lors de la fabrication de ces comprimés. Ils présentaient un temps de désintégration en bouche de moins de 40 secondes et

5 étaient tout à fait satisfaisant en bouche..

## Revendications

**[Revendication 1]** Comprimé orodispersible d'opioïde à faible dosage comprenant :

- 10 à 30% en masse par rapport à la masse totale du comprimé de granulés d'opioïde, et

- 70% à 90% en masse par rapport à la masse totale du comprimé d'un mélange d'excipients de compression ;

lesdits granulés comprenant 8 à 27% en masse par rapport à la masse des granulés dudit opioïde et 72% à 93% en masse par rapport à la masse des granulés d'un mélange de diluant et de liant,

ledit mélange d'excipients de compression comprenant au moins un agent de désintégration, un agent diluant, un agent lubrifiant, un agent perméabilisant, et éventuellement un édulcorant, un arôme et/ou un colorant,

le ratio entre l'agent lubrifiant et l'agent perméabilisant étant supérieur ou égal à 1, la quantité d'agent lubrifiant étant de 1 à 2% en masse par rapport à la masse totale du comprimé, et

la quantité d'agent perméabilisant étant de 0,5 à 5% en masse par rapport à la masse totale du comprimé.

**[Revendication 2]** Comprimé orodispersible selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'opioïde est choisi parmi la morphine, la bupremorphine, la desomorphine, la dihydromorphine, l'hydrocodone, l'hydromorphone, la méthadone, l'oxycodone, l'oxymorphone.

**[Revendication 3]** Comprimé orodispersible selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que l'opioïde est sous forme libre ou sous forme d'ester, de sel, d'hydrate, de solvate, de polymorphe, d'isomère ou d'autres formes pharmaceutiquement acceptables.

**[Revendication 4]** Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 3, dans lequel l'opioïde est la morphine ou le sulfate de morphine.

**[Revendication 5]** Comprimé orodispersible selon l'un des revendications 1 à 4, comprenant :

- 10 à 30% de granulés d'opioïde ;

- 60 à 85% de diluant ;
  - 2 à 10% de désintégrant,
  - 1 à 2% de lubrifiant ;
  - 0,5 à 5% d'agent perméabilisant ;
- 5 - 0 à 5% d'édulcorant, d'arôme et/ou de colorant,  
les pourcentages étant en masse par rapport à la masse totale du comprimé.

**[Revendication 6]** Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que l'agent liant présent dans les granulés est choisi parmi l'hydroxypropyl cellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, et  
10 l'hydroxyéthylcellulose, et leurs mélanges.

**[Revendication 7]** Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le diluant présent dans les granulés est choisi parmi le mannitol, la cellulose microcristalline ou leurs mélanges.

**[Revendication 8]** Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 7,  
15 caractérisé par le fait que le diluant présent dans le mélange d'excipients de compression est choisi parmi la cellulose microcristalline, un polyol de moins de 13 atomes de carbone, notamment le mannitol, le xylitol, le sorbitol et / ou le maltitol, ou leurs mélanges

**[Revendication 9]** Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 8,  
20 caractérisé par le fait que le désintégrant est de la crospovidone ou de la croscarmellose ou leurs mélanges.

**[Revendication 10]** Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est choisi parmi le stéarate de magnésium, de stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le polyéthylène glycol  
25 micronisé ou leurs mélanges.

**[Revendication 11]** Comprimé orodispersible selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé par le fait que l'agent perméabilisant est choisi parmi la silice précipitée, la silice colloïdale, la maltodextrine, la Beta-cyclodextrine ou leurs mélanges.

30 **[Revendication 12]** Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé par le fait qu'il comprend :

- 10 à 30% de granulés de morphine ou sulfate de morphine ;
  - 60 à 85% d'un mélange de mannitol et de cellulose microcristalline comme diluant ;
  - 2 à 10% de crospovidone comme désintégrant ;
  - 5 - 1 à 2% de stéarate de magnésium comme agent lubrifiant;
  - 0,5 à 5% d'agent perméabilisant choisi parmi la silice précipitée, la silice colloïdale, et leurs mélanges, de préférence la silice précipitée ; et
  - 0 à 5% d'édulcorant, d'arôme et/ou de colorant,
- les pourcentages étant en masse par rapport à la masse totale du comprimé.
- 10 **[Revendication 13]** Procédé de préparation d'un comprimé tel que défini à l'une des revendications précédentes comprenant :
- la préparation de granulés d'opioïde par granulation humide, granulation sèche, granulation à chaud et/ ou sphéronisation dudit opioïde avec un diluant et un liant ;
  - la préparation d'un mélange pulvérulent comprenant un désintégrant, un diluant,
  - 15 un agent perméabilisant et éventuellement un arôme, un édulcorant et/ou un colorant ;
  - le mélange des granulés d'opioïde avec le mélange pulvérulent obtenu à l'étape précédente ;
  - la lubrification du mélange par ajout de l'agent lubrifiant ;
  - 20 - la compression du mélange lubrifié.

**[Revendication 14]** Utilisation de 1 à 2 % de lubrifiant et d'un agent perméabilisant dans un ratio lubrifiant/agent perméabilisant >1, pour améliorer l'homogénéité en principe actif opioïde d'un comprimé orodispersible faiblement dosé, le % de lubrifiant étant en masse par rapport à la masse totale du comprimé.