

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2013/083710 A1**

(43) Date de la publication internationale

13 juin 2013 (13.06.2013)

W I P O I P C T

(51) Classification internationale des brevets :  
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/EP2012/074671

(22) Date de dépôt international :  
6 décembre 2012 (06.12.2012)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
1161249 6 décembre 2011 (06.12.2011) FR

(71) Déposant : ETHYPHARM [FR/FR]; 194 Bureaux de la Colline, Bâtiment D, F-92210 Saint-Cloud (FR).

(72) Inventeurs : HERRY, Catherine; 5A rue des Ecameaux, F-27670 Saint-Ouen du Tilleul (FR). CONTAMIN, Pauline; 10 rue du Centre, F-76220 La Feuillie (FR).

(74) Mandataire : REGIMBEAU; 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

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

(54) Title : TABLET CAPABLE OF COMBATING MISUSE BY INJECTION

(54) Titre : COMPRIME SUSCEPTIBLE DE LUTTER CONTRE LE DETOURNEMENT PAR VOIE INJECTABLE

(57) Abstract : The invention relates to an oral pharmaceutical composition in the form of a sustained-release tablet comprising an active ingredient capable of being misused, which composition makes it possible to combat misuse by injection.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique orale sous forme de comprimé à libération prolongée comprenant un principe actif susceptible d'être détourné, laquelle composition permet de lutter contre le détournement par voie injectable.



WO 2013/083710 A1

**Comprimé susceptible de lutter contre le détournement  
par voie injectable**

Le détournement ou le mésusage volontaire (ou encore,  
5 suivant le terme anglo-saxon de "*drug-abuse*" ) qualifie  
l'utilisation détournée à des fins toxicomanes de  
certains médicaments, en particulier de certains agents  
psychotropes ou stupéfiants, tels que les opioïdes ou  
leurs dérivés utilisés en thérapeutique dans le  
10 traitement des douleurs sévères ou dans le traitement de  
l'addiction aux drogues opiacées.

Dans le cas d'un détournement par injection le  
comprimé ou la gélule contenant les principes actifs  
d'intérêt est réduit en poudre fine à l'aide de tous les  
15 moyens possibles à la disposition du toxicomane notamment  
à l'aide d'un mortier ou d'un briquet voire par simple  
mastication ou en croquant le comprimé. La poudre  
grosnière obtenue, qui contient nécessairement les  
excipients initialement présents dans la forme galénique  
20 peut alors être dissoute dans un faible volume de liquide  
(quelques millilitres) parfois préalablement chauffé  
et/ou additionné d'acide dans le cas de certains actifs  
présents sous leur forme base (héroïne brune, morphine  
base) . Le liquide obtenu peut ensuite être filtré  
25 sommairement pour limiter l'introduction dans le sang de  
grosses particules, à l'aide d'un filtre à cigarette par  
exemple avant d'être injecté par voie intraveineuse.

Dans ce cas, le principe actif est immédiatement  
disponible dans le sang, procurant l'effet psychotrope  
30 immédiat recherché par le toxicomane.

Le détournement s'accompagne en outre de nombreux  
risques sanitaires liés directement à l'injection des

excipients et des résidus de broyage non purifiés, peu ou mal filtrés et non stériles.

Il est connu de l'état de la technique la demande WO2007099152 . Cette demande porte sur des comprimés matriciels à libération prolongée, insolubles dans l'eau et ultra-durs. Ces comprimés matriciels comprennent un principe actif dispersé au sein d'une matrice de compression constituée d'au moins un excipient choisi dans le groupe comprenant les polymères retard pH indépendants et insolubles dans l'eau, les excipients minéraux et leurs mélanges.

De tels comprimés permettent d'éviter les phénomènes de mésusage involontaire lorsque le comprimé est pris en présence d'alcool ou lorsqu'il est croqué accidentellement par le patient. Les comprimés décrits dans WO2007099152 permettent également d'éviter le mésusage volontaire en empêchant le détournement d'actif par voie orale et nasale.

Toutefois, ces comprimés ne permettent pas d'empêcher le détournement d'actif par voie injectable.

Il est également connu de l'état de la technique le document US 4,070,494. Ce document porte sur des compositions pharmaceutiques qui évitent le détournement de principe actif par voie parentérale en limitant l'extraction d'actif en présence d'eau. Ces compositions comprennent un excipient qui gélifie dans l'eau.

Toutefois, dans ce document aucune solution n'est apportée pour éviter l'extraction d'actif en milieu acide ou hydroalcoolique.

On connaît également l'Oxycontin®, comprimé d'oxycodone largement détourné par les toxicomanes. Sa formulation a été revue pour limiter les abus. Cependant,

même après reformulation, le détournement par voie injectable est toujours possible.

Il existe donc un besoin réel pour la mise au point d'une composition pharmaceutique qui rende mal aisée voire impossible l'extraction de principe actif dans tous milieux liquides qu'ils soient aqueux (quel que soit le pH) ou hydro-alcoolique, notamment dans l'acide chlorhydrique, le vinaigre, le jus de citron, l'éthanol à 40%, l'éthanol à 50%, l'éthanol à 60%, l'éthanol à 70%, l'éthanol à 80%, l'éthanol à 90% et l'éthanol à 96%.

Cette forme pharmaceutique doit par ailleurs être fabriquée au moyen d'un procédé de fabrication extrêmement simple, rapide et peu coûteux.

Le but de la présente invention est donc de proposer une composition pharmaceutique orale solide à libération prolongée pour son utilisation comme médicament pour lutter contre le détournement par voie injectable.

Ainsi l'invention a pour objet une composition pharmaceutique orale sous forme de comprimé à libération prolongée comprenant :

- au moins un principe actif susceptible d'être détourné à des fins de toxicomanie,
- un mélange d'acétate de polyvinyle et de polyvinylpyrrolidone,
- de la Gomme xanthane,
- un carbomère et/ou de la gomme arabique.

### **DEFINITIONS**

Dans la présente invention, on entend par « libération prolongée », la libération d'un ou plusieurs principes actifs dans l'organisme pendant des périodes supérieures à 6 heures, plus préférentiellement

supérieures à 8 heures, voire sur une période supérieure à 24 heures, rendant possible une administration de ces actifs soit en deux prises par jour, soit en une seule prise par jour.

5 Dans le cadre de la présente invention les termes mésusage volontaire, détournement ou *drug-abuse* sont employés pour désigner toute altération intentionnelle des formes galéniques. En particulier, la notion de mésusage volontaire concerne la réduction sous forme de  
10 poudre de comprimés puis leur dissolution dans une faible quantité de liquide en vue d'une injection parentérale.

Préférentiellement, on entend par « lutter contre le détournement par voie injectable » que la quantité de principe actif extrait dans un milieu hydro-alcoolique  
15 est inférieure à celle de l'Oxycontin®, c'est-à-dire inférieure à 40% d'actif extrait. La quantité de principe actif extrait dans un milieu aqueux est inférieure à celle de l'Oxycontin®, c'est-à-dire inférieure à 25 % d'actif extrait.

20 On entend par « solution aqueuse » tout milieu liquide, quel que soit son pH : acide, neutre ou basique, contenant au moins une partie d'eau. On peut citer comme exemples l'eau, le vinaigre, le jus de citron, les sodas, etc.

25 Dans la présente invention, l'expression « solution hydro-alcoolique » est définie comme tout milieu liquide contenant au moins une partie d'eau et une partie d'éthanol tels que l'éthanol à 40%, l'éthanol à 50%, l'éthanol à 60%, l'éthanol à 70%, l'éthanol à 80%,  
30 l'éthanol à 90% et l'éthanol à 96%.

On entend par « carbomère » ou « Carbopol® » un polymère d'acide acrylique de haut poids moléculaire

réticulé avec du sucrose allylique ou des éthers allyliques de pentaérythritol (handbook of Pharmaceutical Excipients, 5<sup>ème</sup> Edition, p111) . Par exemple, il s'agit du carbomère 910, du carbomère 934, carbomère 934P, du 5 carbomère 940, du carbomère 941, du carbomère 71G, du carbomère 980, du carbomère 971P ou du carbomère 974P. La viscosité dudit carbomère est comprise entre 4000 et 60000 cP à 0,5% w/w.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par 10 « comprimé » des comprimés matriciels, des comprimés multicouches , des micro-comprimés.

### DESCRIPTION

15

La composition conforme à l'invention peut contenir un ou plusieurs principes actifs susceptibles d'être détournés qui peuvent être de toute nature. On choisira avantagement des principes actifs destinés à être 20 libérés dans l'organisme de façon prolongée, c'est à dire sur des périodes de temps d'au moins 6 heures et préférentiellement supérieures à 12 heures, plus préférentiellement encore, supérieures à 20 heures.

Ainsi, les comprimés conformes à l'invention sont 25 préférentiellement employés pour la délivrance prolongée d'actifs appartenant à la famille des agents psychotropes, c'est à dire capables d'agir sur le psychisme par des effets stimulants, tranquillisants ou hallucinogènes .

30 Ainsi, les principes actifs utilisables dans le cadre de l'invention sont préférentiellement des dérivés et/ou des alcaloïdes de l'opium, naturels ou de synthèse tels que la codéine, la narcéine, la noscapine et leurs sels.

Les actifs utilisables selon l'invention appartiennent en outre au groupe comprenant la morphine, ses dérivés et leurs sels et en particulier les morphinènes tels que la pholcodine, la nalorphine, la codéine, l'hydrocodone, la pholcodine, la dihydrocodéine, l'hydromorphone, et les morphinanes tels que la buprenorphine, le butorphanol, le dextrométhorphan, la nalbufine, la naltrexone, la naloxone, le nalmefene, l'hydrocodone, l'oxymorphone et l'oxycodone et d'une manière générale tous les analogues de la morphine et tous les analgésiques morphiniques, tels que le fentanyl, l'alfentanyl, le sufentanyl, le tramadol, l'apomorphine et l'étorphine.

La présente invention s'adresse également aux dérivés d'alcaloïdes, naturels ou de synthèse ayant un effet psychotrope, tels que la cocaïne et ses dérivés, l'héroïne, le cannabis et les cannabinoïdes.

Enfin, la présente invention s'adresse également à toutes les substances utilisées actuellement en thérapeutique comme traitement de substitution aux addictions et l'aide au sevrage, telles que la méthadone et la buprénorphine par exemple, très sujettes au détournement.

D'une manière générale, la présente invention est également envisageable pour toutes les autres classes thérapeutiques de médicaments actuellement sujettes au détournement, et notamment les antipsychotiques, les tranquillisants, les hypnotiques, les analgésiques, les anxiolytiques, en particulier la classe des benzodiazépines, les amphétaminiques.

Le ou les principe (s) actif (s) présent (s) dans la composition représente (nt) entre 1 et 70% en poids du poids total de la composition. Avantageusement le ou les

principe (s) actif (s) représente (nt) de 5 à 50% en poids du poids total de la composition et encore plus avantageusement de 10% à 40% en poids du poids total de la composition.

5 II est également possible de quantifier le principe actif en milligrammes (mg). Ainsi, le ou les principe (s) actif (s) présent (s) dans la composition représente (nt) entre 0,1 mg et 500 mg dans le comprimé. Avantageusement le ou les actifs représente (nt) de 1 mg à 200mg dans le  
10 comprimé. Par exemple, un comprimé d'oxycodone comprend de 5 à 80 mg d'oxycodone.

Par exemple, un comprimé d'hydromorphone comprend de 4 à 64 mg d'hydromorphone et un comprimé de morphine de 5 à 200 mg de morphine.

15 Le ou les principes actifs contenu (s) dans la composition selon l'invention peuvent être présents sous toute forme connue de l'homme du métier, notamment sous forme de poudre, de cristaux ou de granules.

La composition conforme à l'invention contient  
20 également un mélange d'acétate de polyvinyle et de polyvinylpyrrolidone. Le ratio d'acétate de polyvinyle et de polyvinylpyrrolidone dans le mélange est compris entre (95:5) et (70:30), de préférence il est de (80:20).

Le mélange d'acétate de polyvinyle (PVA) et de  
25 polyvinylpyrrolidone (PVP) représente de 10 à 80 % en poids du poids total de la composition, de préférence de 15 à 70 % en poids du poids total de la composition et encore plus préférentiellement de 20 à 60 % en poids du poids total de la composition.

30 La gomme xanthane est également présente dans la composition selon l'invention. Elle représente de 1 à 88 % en poids du poids total de la composition, et plus particulièrement de 3 à 50 % en poids du poids total de



la composition, de préférence 10 à 40 %, de manière encore préférée 5 à 30 %, de manière particulièrement préférée 15 à 25%.

La composition conforme à l'invention contient en  
5 outre un carbomère (Carbopol®) et/ou de la gomme arabique. Les quantités de carbomère et/ou gomme arabique représentent de 1 à 88 % en poids du poids total de la composition, et plus particulièrement de 2 à 50%, de préférence de 5 à 40%, de manière encore préférée 8 à  
10 30%, de manière particulièrement préférée de 10 à 30% en poids du poids total de la composition.

De façon surprenante, les inventeurs ont découvert que l'association spécifique des composés décrits ci-dessus permet d'empêcher le détournement par voie  
15 injectable lorsque la forme pharmaceutique est réduite en poudre en vue d'être dissoute dans un volume injectable d'une solution aqueuse ou hydro-alcoolique.

En effet, lorsque la composition selon la présente invention est réduite sous forme de poudre puis mise en  
20 solution aqueuse (même pour des pH < 3) ou hydro-alcoolique, un gel se forme, piégeant l'actif et rendant l'administration par voie parentérale difficile.

De plus, à la vue de l'épaisseur du gel formé, le toxicomane sera fortement dissuadé de s'injecter une  
25 telle composition.

Par ailleurs, le fait que cette composition soit insoluble en milieu alcoolique ceci évite la libération massive de principe actif dans l'organisme lors d'une prise concomitante avec de l'alcool et sécurise le  
30 mésusage accidentel.

Un autre avantage de cette composition est qu'elle limite le détournement par voie nasale. En effet, lorsque la composition est réduite sous forme de poudre afin

d'être absorbée par la voie nasale, un gel se forme au contact des sécrétions muqueuses, piégeant ainsi l'actif.

La composition pharmaceutique de la présente invention présente également une résistance à l'écrasement d'au moins 4 MPa, avantageusement d'au moins 6 MPa. Dans la présente demande, on emploiera à la fois la notion de résistance à l'écrasement et la notion de dureté telles que décrites dans la demande WO2007099152 pour caractériser les comprimés.

Grâce à sa résistance à l'écrasement, la composition de l'invention permet de limiter le détournement par voie orale. En effet, la composition présente une structure qui limite les risques de broyage par des techniques classiquement utilisées par les toxicomanes (écrasement sous une tasse ou entre deux cuillères) ou par mastication .

Selon un autre aspect de l'invention, les inventeurs ont également été surpris de constater que lorsqu'un agent modificateur de pH est ajouté à la composition selon la présente invention ; et lorsque la composition est réduite en poudre et mise en solution aqueuse ou hydro-alcoolique, le gel qui en résulte possède une viscosité telle que le gel ne peut plus passer à travers une aiguille de 20 gauge . Cette propriété est remarquable car elle éradique toute tentative d'administration par voie injectable.

L'agent modificateur de pH selon l'invention comprend au moins un composé suivant : acide citrique, bicarbonate de sodium, acide fumarique, phosphate de sodium, hydroxyde de Potassium, hydroxyde de sodium et carbonate de sodium.

Ainsi la présente composition pharmaceutique peut comprendre de 0,1 à 30% en poids du poids total de la

composition d'agent modificateur de pH, de préférence de 0,5 à 20 % en poids du poids total de la composition d'agent modificateur de pH et encore plus préférentiellement de 1 à 10 % en poids du poids total de la composition d'agent modificateur de pH

Avantageusement, il a également été constaté que la présence d'agent modificateur de pH peut rendre la libération de l'actif pH-indépendante au cours de son trajet dans le tractus gastro-intestinal. Ainsi, la libération de l'actif peut ne pas être perturbée par les variations de pH des différents milieux.

Ladite composition pharmaceutique peut également comprendre au moins une des substances (a) à (e) suivante ou leur mélange :

- 15 - (a) une substance qui irrite les voies nasale et/ou pharyngée,
- (b) un antagoniste du ou des principe (s) actif (s) susceptible d'être détourné à des fins de toxicomanie,
- (c) une substance émétique,
- 20 - (d) un colorant comme agent aversif
- (e) une substance au goût amer.

Lorsque le principe actif est un dérivé opiacé naturel ou de synthèse, l'antagoniste sera avantageusement choisi dans le groupe comprenant la naloxone, la naltrexone, le nalmefene, le nalid, la nalmexone, la nalorphine et la naluphine, ces différents composés étant chacun sous une forme pharmaceutiquement acceptable, en particulier sous forme de base, de sel ou sous forme solvatée. Ces antagonistes sont présents à des doses classiquement utilisées, notamment à raison de 0,5 à 100 mg par composition.

Dans un mode avantageux de réalisation de l'invention, ledit agent antagoniste est la naloxone ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable.

Selon un mode particulier de l'invention, la  
5 composition peut être pelliculée à l'aide d'un enrobage externe que l'homme de l'art saura adapter en fonction des besoins et de la fonction attribuée à cet enrobage.

Ainsi, l'enrobage externe peut être appliqué à des fins de protection du principe actif, lorsqu'il s'agit  
10 d'un actif sensible aux pH faibles du milieu gastrique par exemple, on parlera alors d'enrobage gastrorésistant.

Par ailleurs, l'enrobage externe peut être appliqué pour ralentir encore la diffusion du principe actif. On pourra utiliser à cette fin, différents grades  
15 d'éthylcellulose ou de polymères méthacryliques bien connus de l'homme de l'art.

Enfin, l'enrobage externe peut être utilisé pour modifier l'aspect esthétique (texture, couleur) et/ou la palatabilité (sensation en bouche) de la composition pour  
20 le patient. En particulier, on pourra avantageusement utiliser des excipients tels que des dérivés cellulosiques ou des dérivés acryliques bien connus de l'homme de l'art pour masquer le goût du principe actif si nécessaire.

25 Un tel enrobage peut donc comprendre un mélange d'un ou plusieurs excipients connus de l'homme de l'art de nature différente, utilisés seuls ou en mélange pour les différentes fonctions énumérées plus haut.

Le ou les excipients utilisés pour l'enrobage sont  
30 appliqués de façon connue de l'homme du métier en quantité nécessaire pour obtenir la ou les fonctions recherchées .

Ces excipients peuvent être appliqués à la surface de la composition de façon classique par pulvérisation d'une solution ou suspension de l'agent d'enrobage dans un solvant, en turbine perforée ou en lit fluidisé par exemple.

La composition conforme à l'invention peut s'adapter à toutes formes galéniques, notamment elle peut se présenter sous forme de comprimé matriciel, de comprimé multicouche ou de micro-comprimés.

10

#### Comprimé matriciel

On parle de « matrice » pour désigner une composition pharmaceutique dont la structure interne est homogène et identique du centre vers la périphérie de la composition.

La composition selon la présente invention est composée d'un mélange homogène de principe actif sous forme de poudre ou de granules et d'au moins un mélange d'acétate de polyvinyle et de polyvinyl pyrrolidone associé à de la Gomme xanthane et du Carbopol et/ou de la gomme arabique.

20

Plus particulièrement, le (s) principe (s) actif (s) peut (ven) t être directement introduit (s) dans le mélange pour compression, monté (s) sur supports (obtention de microgranules) ou granulé (s) par voie humide ou sèche (obtention de granules) .

25

Lorsque le ou les principe (s) actif (s) sont présents sous la forme de microgranules, ces microgranules peuvent être obtenus de façon classique par dépôt (montage) du ou des actifs à la surface de supports pharmaceutiquement neutres, tels que des microbilles préfabriquées à base de cellulose ou d'un mélange de sucre et d'amidon et vendues sous le terme "sugar sphères" ou encore des granulés d'autres excipients, comme le lactose par exemple.

30

Le procédé de dépôt (montage) de l'actif est réalisé de façon classique et connue de l'homme du métier et peut varier en fonction de la nature, de la quantité et de la fragilité du ou des principes actifs à déposer. Ainsi, le  
5 dépôt (montage) peut s'effectuer par pulvérisation d'une solution ou suspension du ou des principes actifs à la surface du support neutre ou la pulvérisation du ou des actifs en poudre à la surface du support préalablement humidifié à l'aide d'une solution d'agent liant.

10 Les granules de principe (s) actif (s) peuvent également être obtenus par granulation par voie sèche ou par voie humide du ou des principes actifs d'intérêt, généralement en présence d'au moins un agent liant et d'un liquide de mouillage le cas échéant, selon des  
15 techniques, là encore, bien connues de l'homme de l'art. Cette étape de granulation améliore l'uniformité de teneur des comprimés fabriqués.

Les granules ainsi obtenus sont mélangés avec :

- le mélange d'acétate de polyvinyle et de  
20 polyvinylpyrrolidone,  
- la Gomme xanthane et,  
- le Carbopol et/ou la gomme arabique,  
puis le mélange est comprimé.

Ainsi, la structure matricielle du comprimé selon  
25 l'invention, est extrêmement simple, ce qui rend sa fabrication industrielle aisée, puisqu'une simple étape de compression du mélange permet sa réalisation, sans qu'il soit nécessaire de chauffer les outils de compression et/ou le mélange avant ou pendant l'étape de  
30 compression proprement dite.

La matrice peut avantageusement, outre les excipients de la matrice contenir un ou plusieurs excipients destinés soit à favoriser le déroulement du processus de

compression tels que des agents anti-collage comme la silice colloïdale, le talc, le stéarate de magnésium, le Polyéthylène Glycol (PEG) ou le stéarate de calcium, soit à améliorer la cohésion des comprimés lors de la  
5 compression, tels que les agents liants utilisés classiquement dans cette fonction, en particulier les amidons, les dérivés cellulosiques, soit des agents de charge, soit des lubrifiants, soit des plastifiants, soit des agents de remplissage, soit des édulcorants soit des  
10 colorants.

La dureté exceptionnelle des comprimés selon l'invention peut être obtenue sans qu'il soit nécessaire de faire subir au mélange pour compression (matrice de compression et principe actif) et/ou aux outils de  
15 compression (presse) une étape de chauffage préalablement ou pendant la compression.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, et lorsque sa granulométrie le permet, le principe actif est mélangé directement avec les excipients constituant la  
20 matrice de compression puis le mélange est directement comprimé .

Enfin, un autre mode possible de réalisation de l'invention consiste à mélanger le principe actif avec le ou les excipients de la matrice de compression, puis à  
25 granuler ce mélange par voie sèche ou humide afin d'obtenir des granules directement compressibles.

Les comprimés conformes à l'invention peuvent être de toute forme et de taille permettant d'obtenir des comprimés de dureté élevée.

30 La présente invention est donc adaptée à la fabrication tant de comprimés faiblement dosés en actif que de comprimés fortement dosés.

La présente invention concerne en outre le procédé de fabrication des comprimés matriciels conformes à l'invention. Ce procédé comporte les étapes suivantes :

- 5 - mélange du ou des principes actifs avec le ou les excipients de la matrice,
- éventuellement granulation et
- compression dudit mélange dans des conditions choisies de manière à ce que ledit comprimé présente une résistance à l'écrasement d'au moins 4 MPa, 10 avantageusement d'au moins 6 MPa,
- éventuellement enrobage du comprimé.

La compression est réalisée sur machine à comprimer rotative. Les paramètres de compression doivent être choisis pour permettre de générer des comprimés de dureté 15 adaptée à la présente invention. Toutefois, il n'est pas nécessaire de faire subir au mélange pour compression ou aux outils de compression une quelconque étape de chauffage avant et/ou pendant la compression dans le but d'atteindre l'exceptionnelle dureté observée sur les 20 comprimés conformes à l'invention. Les forces de compression appliquées sont comprises entre 5 kN et 60 kN, avantageusement entre 10 kN et 30 kN. Elles sont choisies pour être compatibles avec le matériau des poinçons et pour être utilisables à cadences 25 industrielles, tout en permettant d'obtenir des comprimés dont la résistance à la rupture est supérieure à 4 MPa, et préférentiellement supérieure à 6 MPa.

Lorsque le polymère d'enrobage du comprimé est un polymère retard, les comprimés enrobés conformes à 30 l'invention peuvent avantageusement subir une phase de maturation dudit polymère d'enrobage afin de garantir sa stabilité physique et chimique. Cette étape est réalisée dans des conditions de température maîtrisée, inférieure



à la température de fusion du principe actif pendant un temps contrôlé qui dépend du polymère d'enrobage et qui peut être compris entre 1 minute et plusieurs mois, pour un taux d'humidité relatif de 50 à 99%. Cette étape peut  
5 être réalisée en étuve ou en turbine.

#### Les comprimés multi-couches

Pour pallier à d'éventuels problèmes de compatibilité chimique entre l'actif contenu dans la forme  
10 pharmaceutique et certains excipients de la formule ou entre deux actifs de la formule, la forme pharmaceutique peut être avantageusement une forme multicouche. Ainsi les composants qui ne sont pas compatibles chimiquement peuvent être séparés, par exemple la gomme xanthane peut  
15 être contenue dans une couche avec l'actif et le carbomère dans une autre couche.

Les propriétés de résistance à l'écrasement sont conservées et la forme pharmaceutique, dès lors qu'elle est réduite en poudre permet de limiter l'extraction dans  
20 les milieux aqueux / ou hydro-alcooliques de la même manière que la forme matricielle.

#### Les micro-comprimés

On entend par « micro-comprimés » des comprimés de  
25 moins de 4 mm de diamètre.

L'invention a aussi pour objet une forme pharmaceutique orale comprenant des micro-comprimés à base de deux populations de micro-comprimés d'aspect extérieur identique. La première population (1) comprend au moins  
30 un agent gélifiant et au moins un principe actif pouvant créer une dépendance et la seconde population (2) comprend au moins un agent gélifiant de type carbomère. Cette forme pharmaceutique orale comprend des micro-

comprimés dont l'utilisation abusive par écrasement puis injection ou inhalation n'est pas possible. Ces micro-comprimés peuvent être introduits à l'intérieur d'une gélule .

- 5 Une autre variante des micro-comprimés est d'associer deux populations constituées de composants identiques mais de faire varier les quantités de principe actif ainsi que les excipients et de mélanger ces deux populations de micro-comprimés.
- 10 Le procédé de fabrication des micro-comprimés est identique à celui décrit au paragraphe comprimé matriciel .

#### EXEMPLES

- 15 Exemple 1: Exemple comparatif dépourvu des éléments essentiels de l'invention de préparation d'un comprimé matriciel d'oxycodone HCl dosé à 40mg contenant de la gomme xanthane comme seul agent gélifiant mais pas de carbomère ni de gomme arabique

20

composants	mg/ comprimé	pourcenta ge
1.Oxycodone granulé	43 .68	29.12
2.Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	75.27	50.18
3.Gomme Xanthane	30 .00	20 .00
4 .Syloid	0 .30	0.20
5 .Stéarate de magnésium	0 .75	0 .50
total	150 .00	100 .00
Dureté	322 N	
Résistance à la rupture	7.7 MPa	

Dans l'exemple 1, les composants 1 à 4 sont tamisés sur 500µm puis mélangés au Turbula 10 min. Le stéarate de magnésium est ensuite ajouté et mélangé 1 min supplémentaire pour lubrification. Le mélange est ensuite comprimé directement sur presse rotative Sviac, équipée avec des poinçons ronds de diamètre 7mm, à une force de 16kN. La dureté qui en résulte correspond à une résistance à la rupture supérieure à 7MPa.

10 Pourcentages extraits dans différents milieux à partir des comprimés obtenus selon l'exemple 1

Eau purifiée	HCl 0.1N	Ethanol 96%
0%	0%	58%

Lorsque le comprimé est broyé puis repris avec un volume de 10mL d'Ethanol 96%, la quantité d'oxycodone HCl recueillie après filtration est de 58% de la dose initiale. Par conséquent, le comprimé matriciel d'oxycodone HCl dosé à 40mg contenant la gomme xanthane comme seul agent gélifiant ne permet pas d'empêcher l'extraction d'actif dans l'éthanol à 96%.

25 Exemple 2: Exemple comparatif dépourvu des éléments essentiels de l'invention de préparation d'un comprimé matriciel d'oxycodone HCl dosé à 40mg contenant un carbomère comme seul agent gélifiant mais pas de gomme xanthane

30

35

composants	mg/ comprimé	pourcentage
1.Oxycodone granulé	43.55	28.46
2. Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	81.19	53.07
3.Carbomère (Carbopol®)	27.00	17.65
4.Syloïd	0.36	0.24
5.Stéarate de magnésium	0.90	0.59
total	153.00	100.00
Dureté	417 N	
Résistance à la rupture	9.7 MPa	

Dans l'exemple 2, le mélange est préparé de manière identique à l'exemple 1. Les comprimés obtenus à une force de 14kN ont une dureté supérieure à 400N  
5 correspondant à une résistance à la rupture supérieure à 9 MPa.

Pourcentages extraits dans différents milieux à partir des comprimés obtenus selon l'exemple 2

Eau purifiée	HCl 0.1N	Ethanol 96%
53%	62%	21%

10

Lorsque le comprimé préparé selon l'exemple 2 est broyé puis repris avec un volume de 10mL d'Ethanol 96%, la quantité d'oxycodone HCl recueillie après filtration est 21% de la dose initiale. Par contre le pourcentage  
15 dans les milieux aqueux est supérieur à 50% de la dose.

Par conséquent, le comprimé matriciel d'oxycodone HCl dosé à 40mg contenant un carbomère comme seul agent gélifiant ne permet pas d'empêcher l'extraction d'actif dans l'HCl 0.1N%.

20

Exemple 3 : Exemple comparatif dépourvu des éléments essentiels de l'invention, basé sur l'Oxycontin®, comprimé dosé à 40mg d'Oxycodone HCl

- 5 Pourcentages extraits dans différents milieux à partir des comprimés d'Oxycontin®

Eau purifiée	Ethanol 96%
25%	39%

10 Lorsque le comprimé est coupé puis broyé et repris avec un volume de 10mL d'Ethanol 96%, la quantité d'oxycodone HCl recueillie après filtration est 39% de la dose initiale. La quantité recueillie après filtration dans l'eau purifiée est 25% de la dose initiale.

15 Par conséquent, ces résultats montrent que l'extraction d'actif est possible. Ces résultats sont améliorés par l'invention.

20 Exemple 4 : comprimé matriciel d'oxycodone HCl dosé à 40mg selon l'invention contenant de la gomme xanthane et un carbomère en tant qu'agents gélifiants.

composants	mg/ comprimé	pourcentage
1.Oxycodone granulé	43.68	25.69
2. Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	74.13	43.61
3.Gomme Xanthane	25.50	15.00
4.Carbomère (Carbopol®)	25.50	15.00
5.Syloïd	0.34	0.20
6.Stéarate de magnésium	0.85	0.50
total	170.00	100.00
Dureté	483 N	
Résistance à la rupture	10.5 N	

Dans l'exemple 4, les composants 1 à 5 sont tamisés sur 500µm puis mélangés au Turbula 10 min. Le stéarate de magnésium est ensuite ajouté et le temps de lubrification de 1 min. Le mélange est ensuite comprimé directement sur presse rotative Sviac, équipée avec des poinçons ronds de diamètre 7mm, à une force de 16kN. La dureté qui en résulte est supérieure à 400N correspondant à une résistance à la rupture supérieure à 10MPa.

10

Pourcentages extraits dans différents milieux à partir des comprimés obtenus selon l'exemple 3

Eau purifiée	HCl 0.1N	Ethanol 96%
0%	8%	23%

Pourcentages extraits dans différents milieux à partir des comprimés obtenus selon l'exemple 3

15

Lorsque le comprimé préparé selon l'exemple 4 est broyé puis repris avec un volume de 10mL d'Ethanol 96%, la quantité d'oxycodone HCl recueillie après filtration est 23% de la dose initiale. La quantité recueillie dans les milieux aqueux est inférieure à 10%.

20

Exemple 5 : Comprimé matriciel d'oxycodone HCl dosé à 40mg selon l'invention contenant de la gomme Xanthane, un carbomère et du bicarbonate de sodium

25

30

Composants	mg/ comprimé	pourcentage
1.Oxycodone granulé	43.55	22.92
2. Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	88.12	46.38
3.Gomme Xanthane	30.00	15.79
4.Carbomère (Carbopol®)	22.50	11.84
5.NaHC03	4.50	2.37
6.Syloïd	0.38	0.20
7.Stéarate de magnésium	0.95	0.50
total	190.00	100.00
Dureté	474 N	
Résistance à la rupture	9.3 MPa	

Dans l'exemple 5, les composants 1 à 6 sont tamisés sur 500µm puis mélangés au Turbula 10 min. Le stéarate de magnésium est ensuite ajouté et mélangé 1min supplémentaire pour lubrification. Le mélange est ensuite comprimé directement sur presse rotative Sviac, équipée avec des poinçons ronds de diamètre 7mm, à une force de 13kN. La dureté qui en résulte est supérieure à 400N correspondant à une résistance à la rupture supérieure à 9MPa.

Eau purifiée	HCl 0.1N	Ethanol 96%
0%	0%	30%

Pourcentages extraits dans différents milieux à partir des comprimés obtenus selon l'exemple 4

Lorsque le comprimé est broyé puis repris avec un volume de 10mL d'Ethanol 96%, la quantité d'oxycodone recueillie après filtration est 30% de la dose initiale. La quantité recueillie après filtration dans les milieux aqueux testés est de 0%.

Par ailleurs, quand la solution n'est pas filtrée et qu'elle est introduite directement dans une seringue contenant une aiguille de 20 gauge, cette solution possède une telle viscosité qu'elle ne passe pas à travers l'aiguille.

Par ailleurs, les profils de dissolution générés dans les milieux tampon pH 1.2 et pH 6.8 ne montrent pas de pH-dépendance de la composition.

10

Exemple 6 : Comprimé matriciel d'oxycodone HCl dose à 40mg selon l'invention contenant de la gomme Xanthane, un carbomère et de l'acide citrique

composants	mg/ comprimé	pourcenta ge
1.Oxycodone granulé	43.55	22.92
2. Kollidon SR <sup>®</sup> (PVA/PVP 80:20)	88.12	46.38
3.Gomme Xanthane	30.00	15.79
4.Carbomère (Carbopol <sup>®</sup> )	22.50	11.84
5.Acide citrique	4.50	2.37
6.Syloid	0.38	0.20
7.Stéarate de magnésium	0.95	0.50
total	190.00	100.00
Dureté	440 N	
Résistance à la rupture	8.7 MPa	

15

L'exemple 6 est préparé de manière identique à l'exemple 5. La dureté qui en résulte est supérieure à 400N correspondant à une résistance à la rupture supérieure à 8MPa.



Pourcentages extraits dans différents milieux à partir des comprimés obtenus selon l'exemple 5

Eau purifiée	HCl 0.1N	Ethanol 96%
0%	0%	20%

5 Lorsque le comprimé est broyé puis repris avec un volume de 10mL d'Ethanol 96%, la quantité d'oxycodone recueillie après filtration est 20% de la dose initiale. La quantité recueillie après filtration dans les milieux aqueux testés est de 0%.

10 Par ailleurs, quand la solution n'est pas filtrée et qu'elle est introduite directement dans une seringue contenant une aiguille de 20 gauge, cette solution possède une telle viscosité qu'elle ne passe pas à travers l'aiguille.

15 Par ailleurs, les profils de dissolution générés dans les milieux tampon pH 1.2 et pH 6.8 ne montrent pas de pH-dépendance de la composition.

20

25

30

Exemple 7 : Comprimé matriciel d'hydromorphone dosé à 32mg selon l'invention contenant de la gomme Xanthane, un carbomère et de l'acide citrique

composants	mg/ comprimé	pourcenta ge
1.Hydromorphone	32.00	25.60
2. Kollidon SR <sup>®</sup> (PVA/PVP 80:20)	35.12	28.10
3.Gomme Xanthane	30.00	24.00
4. Carbomère (Carbopol <sup>®</sup> )	22.50	18.00
5.Acide citrique	4.50	3.60
6.Syloid	0.25	0.20
7.Stéarate de magnésium	0.63	0.50
total	125.00	100.00
Dureté	268 N	
Résistance à la rupture	7.7 MPa	

5

L'exemple 7 est préparé de manière identique à l'exemple 6. La dureté qui en résulte correspond à une résistance à la rupture supérieure à 7MPa.

10 Pourcentages extraits dans différents milieux à partir des comprimés obtenus selon l'exemple 6

Eau purifiée	HCl 0.1N	Ethanol 96%
0%	6%	20%

15 Lorsque le comprimé est broyé puis repris avec un volume de 10mL d'Ethanol 96%, la quantité d'hydromorphone recueillie après filtration est 20% de la dose initiale. La quantité recueillie après filtration dans les milieux aqueux testés inférieure à 10%.

Exemple 8 : Comprimé multicouche d'oxycodone HCl dosé à 40mg selon l'invention contenant de la gomme Xanthane, un carbomère et de l'acide citrique

5

composants	mg / comprimé	%
Oxycodone HCl granulé	43, 55	16, 40
Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	88, 12	33, 19
Gomme Xanthane	30, 00	11, 30
Syloïd	0, 32	0, 12
Stéarate de Magnésium	0, 80	0, 30
<b>TOTAL couche 1</b>	<b>162,79</b>	<b>61,32</b>
Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	30, 00	11, 30
Gomme Xanthane	15, 00	5, 65
Syloïd	0, 10	0, 04
Stéarate de Magnésium	0, 22	0, 08
<b>TOTAL couche 2</b>	<b>45,32</b>	<b>17,07</b>
Carbomère (Carbopol®)	22, 50	8, 47
Acide citrique	4, 50	1, 69
Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	30, 00	11, 30
Syloïd	0, 11	0, 04
Stéarate de Magnésium	0, 28	0, 11
<b>TOTAL couche 3</b>	<b>57,39</b>	<b>21,62</b>
<b>TOTAL</b>	<b>265,50</b>	<b>100.00</b>
<b>Dureté</b>	<b>430 N</b>	
<b>Résistance à la rupture</b>	<b>6.7MPa</b>	

Dans l'exemple 8, le mélange de chaque couche est préparé séparément de la même manière que les mélanges dans les exemples précédents.

Les comprimés obtenus sur une presse rotative équipée avec des poinçons de diamètre 8.5mm ont une dureté finale supérieure à 400N correspondant à une résistance à la rupture supérieure à 6MPa.

Pourcentages extraits dans différents milieux à partir des comprimés obtenus selon l'exemple 7

Eau purifiée	HCl 0.1N	Ethanol 96%
0%	0%	26%

Lorsque le comprimé multicouche est broyé puis repris avec un volume de 10ml d'Ethanol 96%, la quantité d'oxycodone HCl recueillie après filtration est de 26% de la dose initiale. La quantité recueillie après filtration dans les milieux aqueux testés est de 0%.

En conclusion, la présence de gomme xanthane et de Carbopol ou gomme arabique est essentielle pour limiter la décharge de principe actif en milieu aqueux ou hydroalcoolique .

Exemple 9 : micro-comprimés de sulfate de morphine : association de 2 populations différentes de micro-comprimés dosés unitairement à 10 mg de sulfate de morphine contenant de la gomme Xanthane, un carbomère et un stabilisateur de pH.

Population 1

Composition	mg/cp	%
1. Sulfate de Morphine	10,00	40,00
2. Kollidon SR <sup>®</sup> (PVA/PVP 80:20)	10,50	42,00
3. Gomme Xanthane	4,00	16,00
4. Cellulose microcristalline (Avicel PH102)	0,13	0,52
5. Syloïd 244 FP	0,12	0,48
6. Stéarate de Mg	0,25	1,00
Total	25,00	100,00
Dureté	111N	
Résistance à la rupture	7.3MPa	

Population 2

Composition	mg/cp	%
1. Carbopol <sup>®</sup> 71G	18,500	74,0
2. Ac citrique ou Bicarbonate de Na	3,700	14,8
3. Cellulose micro cristalline	2,550	10,2
4. Syloïd 244 FP	0,125	0,5
5. Stéarate de Mg	0,125	0,5
<b>Total</b>	25,000	100,0

Dans l'exemple 9, la population 1 de micro-comprimés est préparée de la façon suivante : les composants 1 à 4 sont tamisés sur 500 $\mu$ m puis mélangés au Turbula 10 min. 5 Le stéarate de magnésium est ensuite ajouté et mélangé 1min supplémentaire pour lubrification. Le mélange est ensuite comprimé directement sur presse rotative Sviac, équipée avec des poinçons ronds de diamètre 3mm, à une force de 2kN. La dureté qui en résulte est supérieure à 10 100N correspondant à une résistance à la rupture supérieure à 7MPa.

La population 2 est préparée de manière similaire : les composants 1 à 4 sont tamisés avant d'être mélangés au Turbula 5 min. Le stéarate de magnésium est ensuite 15 ajouté et mélangé 1 min supplémentaire pour lubrification.

Les deux populations sont associées de la manière 20 suivante : 6 micro-comprimés de la population 1 et 2 micro-comprimés de la population 2 ce qui conduit à la composition unitaire (contenu d'une gélule) suivante :

25

30

<u>Composition</u>	<u>6 microcomprimés de la polupation 1 + 2 micro-comprimés de la population</u>	
	<u>2</u>	
	<u>mg</u>	<u>%</u>
Sulfate de Morphine	<u>60, 0</u>	<u>30, 0</u>
Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	<u>63, 0</u>	<u>31, 5</u>
Gomme Xanthane	<u>24, 0</u>	<u>12, 0</u>
Carbopol 71G	<u>37, 0</u>	<u>18, 5</u>
Stabilisateur de pH	<u>7, 4</u>	<u>3, 7</u>
Avicel PH102	<u>5, 8</u>	<u>2, 9</u>
Syloid 244 FP	<u>1, 0</u>	<u>0, 5</u>
Stéarate de magnésium	<u>1, 8</u>	<u>0, 9</u>
Total	<u>200, 0</u>	<u>100, 0</u>

Pourcentages extraits dans différents milieux à partir des micro-comprimés obtenus selon l'exemple 9 lorsque le stabilisateur de pH est l'acide citrique :

5

Eau purifiée	HCl 0.1N	Ethanol 96%
2%	11%	6%

Pourcentages extraits dans différents milieux à partir des micro-comprimés obtenus selon l'exemple 9 lorsque le stabilisateur de pH est le bicarbonate de sodium :

10

Eau purifiée	HCl 0.1N	Ethanol 96%
0%	10%	6%

Lorsque les micro-comprimés de l'exemple 9 sont broyés puis repris avec un volume de 10ml d'Ethanol 96%, la quantité de sulfate de morphine recueillie après  
5 filtration est inférieure à 10% de la dose initiale, que ce soit dans l'eau ou dans l'Ethanol 96%, et ce pour les deux stabilisateurs de pH. La quantité recueillie après filtration dans l'HCl 0.1N est de l'ordre de 10% pour les deux stabilisateurs de pH.

10

Exemple 10 : micro-comprimés de sulfate de morphine : association de 2 populations différentes par le ratio des composants .

15

Dans l'exemple 10, deux populations de composition identique aux populations 1 et 2 de l'exemple 9, sont associées de la manière suivante : 10 micro-comprimés de la population 1 et 1 micro-comprimé de la population 2 ce  
20 qui conduit à la composition unitaire (contenu d'une gélule) suivante :

25

30



<u>Composition</u>			<u>10</u> <u>micro comprimés</u> <u>de la</u> <u>polupation 1 +</u> <u>1 micro -</u> <u>comprimé de la</u> <u>population 2</u>	
			<u>mg</u>	<u>%</u>
Sulfate de Morphine			<u>100, 0</u>	<u>36, 4</u>
Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)			<u>105, 0</u>	<u>38, 2</u>
Gomme Xanthane			<u>40, 0</u>	<u>14, 5</u>
Carbopol 71G			<u>18, 5</u>	<u>6, 7</u>
Stabilisateur de pH			<u>3, 7</u>	<u>1, 3</u>
Avicel PH102			<u>3, 9</u>	<u>1, 4</u>
Syloid 244 FP			<u>1, 3</u>	<u>0, 5</u>
Stéarate de magnésium			<u>2, 6</u>	<u>1, 0</u>
Total			<u>275, 0</u>	<u>100, 0</u>

- 5 Pourcentages extraits dans différents milieux à partir de l'association des micro-comprimés obtenus selon l'exemple 10 lorsque le stabilisateur de pH est l'acide citrique :

Eau purifiée	HCl 0.1N	Ethanol 96%
0%	3%	7%

Pourcentages extraits dans différents milieux à partir de l'association des micro-comprimés obtenus selon l'exemple 10 lorsque le stabilisateur de pH est le bicarbonate de sodium :

5

Eau purifiée	HCl 0.1N	Ethanol 96%
0%	2%	6%

Lorsque les micro-comprimés de l'exemple 9 sont broyés puis repris avec un volume de 10ml d'Ethanol 96%, la quantité de morphine sulfate recueillie après  
10 filtration est inférieure ou égale à 10% de la dose initiale dans les trois milieux.

15

### Revendications

1. Composition pharmaceutique orale sous forme de comprimé à libération prolongée comprenant :

- 5       - au moins un principe actif susceptible d'être détourné à des fins de toxicomanie,
- un mélange d'acétate de polyvinyle et de polyvinylpyrrolidone,
- de la gomme xanthane,
- 10       - un carbomère et/ou de la gomme arabique.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ou lesdits principes actifs sont choisis dans le groupe comprenant les psychotropes,

15       les antipsychotiques, les tranquillisants, les hypnotiques, les analgésiques et les anxiolytiques.

3. Composition pharmaceutique selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le ou

20       lesdits principes actifs appartiennent au groupe comprenant la morphine, l'oxycodone, l'hydrocodone, l'hydromorphone, l'oxymorphone, le tramadol, la méthadone, la codéine, le fentanyl et la buprénorphine, les cannabinoïdes, la cocaïne, les amphétamines leurs

25       sels et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables.

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le mélange d'acétate de polyvinyle et de

30       polyvinylpyrrolidone représente de 10 à 80 % en poids du poids total de la composition, de préférence de 20 à 60 % en poids du poids total de la composition.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le ratio d'acétate de polyvinyle et de polyvinylpyrrolidone est compris entre (95:5) et (70:30), de préférence est de 80:20.

6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la gomme xanthane représente de 1 à 88% en poids du poids total de la composition, de préférence de 5 à 30 % en poids du poids total de la composition.

7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le carbomère et/ou la gomme arabique représente (nt) de 1 à 88 % en poids du poids total de la composition, de préférence de 5 à 40 % en poids du poids total de la composition .

8. Composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent stabilisateur de pH.

9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,1 à 30 % d'agent stabilisateur de pH en poids du poids total de la composition, de préférence de 1 à 10 % en poids du poids total de la composition.

10. Composition pharmaceutique l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins une ou plusieurs des substances (a) à (e) qui suivent ou leur mélange :

a) une substance qui irrite les voies nasale et/ou pharyngée,

b) une substance émétique,

c) un colorant aversif,

5 d) une substance au goût amer,

e) un antagoniste du ou des principe (s) actif (s) susceptible (s) d'être détourné (s) à des fins de toxicomanie .

10 11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'agent antagoniste dudit ou desdits principes actifs susceptibles d'être détournés à des fins de toxicomanie est la naloxone ou la naltrexone ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comporte un enrobage externe.

20 13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que ledit enrobage externe est constitué d'au moins un polymère retard choisi dans le groupe des dérivés d'éthylcellulose et des polymères méthacryliques .

25 14. Composition pharmaceutique selon les revendications 12 et 13, caractérisée en ce qu'elle comporte un enrobage externe d'éthylcellulose .

30 15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de comprimé matriciel, de comprimé multicouche ou de micro-comprimés.

16. Comprimé matriciel selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable choisi dans le groupe  
5 comprenant les agents anti-collage, les agents capables d'améliorer la cohésion des comprimés lors de la compression, les agents de charge, les lubrifiants, les plastifiants, les agents de remplissage, les édulcorants et les colorants.

10

17. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour son utilisation comme médicament pour lutter contre le détournement à des fins de toxicomanie par voie injectable.

15

18. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour son utilisation comme médicament pour lutter contre le détournement à des fins de toxicomanie par voie nasale.

20

19. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour son utilisation comme médicament pour lutter contre le détournement à des fins de toxicomanie par voie orale.

25

20. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour son utilisation comme médicament pour lutter contre le mésusage involontaire.

30

21. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour son utilisation comme médicament susceptible d'être administré une fois par jour .

22. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour son utilisation comme médicament susceptible d'être administré deux fois par jour.

23. Procédé de fabrication des comprimés matriciels selon les revendications 15 et 16, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :

10

-mélange du ou des principes actifs avec le ou les excipients de la matrice,

-éventuellement granulation et

15 -compression dudit mélange dans des conditions choisies de manière à ce que ledit comprimé présente une résistance à l'écrasement d'au moins 4 MPa, avantageusement d'au moins 6 MPa,

20 24. Procédé selon la revendication 23, caractérisé en ce que l'étape de compression est réalisée sans que le mélange pour compression ou les outils de compression ne soient soumis à une étape de chauffage avant ou pendant l'étape de compression proprement dite.

25 25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 32 et 24, caractérisé en ce qu'il comporte en outre une étape d'enrobage dudit comprimé matriciel.

30 26. Procédé selon la revendication 25 caractérisé en ce qu'il comporte en outre une étape de maturation dudit enrobage externe.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
**PCT/EP2012/074671**

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <b>INV. A61K9/20</b> ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>A61K</b>		
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 practicable, search terms used) <b>EPO-Internal , WPI Data, CHEM ABS Data</b>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Wo 2007/O99152 AI (ETHYPHARM SA [FR] ; CAI LLY-DUFESTEL VINCENT [FR] ; HERRY CATHERINE [FR] ;) 7 September 2007 (2007-09-07) cited in the appl icati on	1-26
Y	the whole document claims 1, 11 exempl es 1,2 ,4 page 14, lines 3-25 page 18, lines 10-22 page 20, lines 1-6 page 22, lines 3-5 page 9, lines 16-17  ----- - / - -	1-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Spécial catégories of cited documents :		
"A" document defining the général state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 spécial reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search  <p align="center"><b>19 February 2013</b></p>	Date of mailing of the international search report  <p align="center"><b>04/03/2013</b></p>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <p align="center"><b>Luangkhot, Nathal i e</b></p>	



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/EP2012/074671
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>US 2005/031546 AI (BARTHOLOMAUS JOHANNES [DE] ET AL BARTHOLOMAEUS JOHANNES [DE] ET AL) 10 February 2005 (2005-02-10) the whole document claims 1, 11, 17; examples 5,6 paragraphs [0042] - [0051] -----</p>	1-26
Y	<p>W0 2007/000779 A2 (PANACEA BIOTEC LTD [IN] ; JAIN RAJESH [IN] ; JINDAL KOUR CHAND [IN] ; SIN) 4 January 2007 (2007-01-04) the whole document claims 1,8-10 page 10, lines 15-20 page 9, line 31 - page 10, line 4 -----</p>	1-26
Y	<p>W0 03/013476 AI (EURO CELTIQUE SA [LU] ; BREDER CHRISTOPHER [US] ; COLUCCI ROBERT [US] ; O) 20 February 2003 (2003-02-20) the whole document claims 1,20 page 3, last paragraph - page 4, paragraph 1 page 8, lines 29-34 -----</p>	1-26

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2012/074671

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
Wo 2007099152	AI	07-09-2007	AU 2007220454 AI 07-09 -2007			
			AU 2007220456 AI 07-09 -2007			
			BR PI0707043 A2 12-04 -2011			
			BR PI0707Q44 A2 12-04 -2011			
			CA 2643328 AI 07-09 -2007			
			CA 2643330 AI 07-09 -2007			
			CN 101394839 A 25-03 -2009			
			CN 101394840 A 25-03 -2009			
			CN 102266302 A 07-12 -2011			
			EA 200870267 AI 27-02 -2009			
			EA 200870268 AI 27-02 -2009			
			EA 201170334 AI 30-08 -2011			
			EP 1996166 AI 03-12 -2008			
			EP 2010157 AI 07-01 -2009			
			FR 2898056 AI 07-09 -2007			
			JP 2009528328 A 06-08 -2009			
			JP 2009528329 A 06-08 -2009			
			KR 20080109007 A 16-12 -2008			
			KR 20080110601 A 18-12 -2008			
			NZ 571518 A 25-11 -2011			
			NZ 571519 A 29-06 -2012			
			SG 175666 AI 28-11 -2011			
			US 2009011016 AI 08-01 -2009			
			US 2010015223 AI 21-01 -2010			
			Wo 2007099152 AI 07-09 -2007			
			Wo 2007099154 AI 07-09 -2007			
			ZA 200807571 A 26-08 -2009			
			ZA 200807572 A 26-08 -2009			
			-----			
			us 2005031546	AI	10-02-2005	AR 045352 AI 26-10 -2005
AT 356618 T 15-04 -2007						
AU 2004264667 AI 24-02 -2005						
BR PI0413318 A 10-10 -2006						
CA 2534932 AI 24-02 -2005						
CL 20172004 AI 20-05 -2005						
CN 1863513 A 15-11 -2006						
CN 1863514 A 15-11 -2006						
DE 10336400 AI 24-03 -2005						
DK 1658055 T3 02-07 -2007						
EC SP066346 A 30-08 -2006						
EP 1658055 AI 24-05 -2006						
EP 1859789 AI 28-11 -2007						
ES 2285497 T3 16-11 -2007						
HK 1095081 AI 26-10 -2007						
HK 1095082 AI 28-09 -2007						
HR P20070272 T3 31-07 -2007						
IL 173478 A 28-02 -2011						
JP 4939218 B2 23-05 -2012						
JP 2007501202 A 25-01 -2007						
KR 20060069832 A 22-06 -2006						
NZ 545200 A 27-11 -2009						
PE 03532005 AI 10-07 -2005						
PT 1658055 E 24-07 -2007						
RU 2354357 C2 10-05 -2009						
SI 1658055 TI 31-08 -2007						
US 2005031546 AI 10-02 -2005						
US 2006193782 AI 31-08 -2006						
US 2008247959 AI 09-10 -2008						

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2012/074671
---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2012107250 AI	03--05--2012
		US 2012251637 AI	04--10--2012
		Wo 2005015314 AI	24--02--2005
		ZA 200601087 A	25--04--2007
		ZA 200601090 A	30--05--2007
-----			
wo 2007000779	A2	04-01-2007	
		AR 055070 AI	01--08--2007
		AU 2006263338 AI	04--01--2007
		BR PI0613070 A2	21--12--2010
		CA 2613407 AI	04--01--2007
		CN 101212957 A	02--07--2008
		CR 9705 A	30--10--2008
		EA 200800162 AI	30--06--2008
		EP 1912628 A2	23--04--2008
		JP 2009500318 A	08--01--2009
		RS 20070512 A	22--01--2009
		US 2009099154 AI	16--04--2009
		Wo 2007000779 A2	04--01--2007
-----			
wo 03013476	AI	20-02-2003	
		BR 0212020 A	16--08--2005
		CA 2455420 AI	20--02--2003
		DE 20220917 UI	19--08--2004
		EP 1414413 AI	06--05--2004
		HU 0401344 A2	29--11--2004
		JP 2005500364 A	06--01--2005
		MX PA04001206 A	08--07--2004
		Wo 03013476 AI	20--02--2003
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2012/074671

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
 INV. A61K9/20  
 ADD.

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)  
 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 cela est réalisable, termes de recherche utilisés)  
 EPO-Internal , WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	Wo 2007/O99152 AI (ETHYPHARM SA [FR] ; CAI LLY-DUFESTEL VINCENT [FR] ; HERRY CATHERINE [FR] ;) 7 septembre 2007 (2007-09-07) cité dans la demande	1-26
Y	le document en entier revendications 1,11 exemples 1,2,4 page 14, ligne 3-25 page 18, ligne 10-22 page 20, ligne 1-6 page 22, ligne 3-5 page 9, ligne 16-17  <div style="text-align: center;">----- - / - -</div>	1-26

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

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 février 2013

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/03/2013

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,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Luangkhot, Nathalie

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°  
PCT/EP2012/074671

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>US 2005/031546 AI (BARTHOLOMAUS JOHANNES [DE] ET AL BARTHOLOMAEUS JOHANNES [DE] ET AL) 10 février 2005 (2005-02-10)                      Le document en entier                      revendications 1, 11, 17; exemples 5, 6                      alinéas [0042] - [0051]</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-26
Y	<p>W0 2007/000779 A2 (PANACEA BIOTEC LTD [IN] ; JAIN RAJESH [IN] ; JINDAL KOUR CHAND [IN] ; SIN) 4 janvier 2007 (2007-01-04)                      Le document en entier                      revendications 1, 8-10                      page 10, ligne 15-20                      page 9, ligne 31 - page 10, ligne 4</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-26
Y	<p>W0 03/013476 AI (EURO CELTIQUE SA [LU] ; BREDER CHRISTOPHER [US] ; COLUCCI ROBERT [US] ; O) 20 février 2003 (2003-02-20)                      Le document en entier                      revendications 1, 20                      page 3, dernier alinéa - page 4, alinéa 1                      page 8, ligne 29-34</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-26

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2012/074671

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication			
Wo 2007099152	AI	07-09-2007	AU	2007220454	AI	07-09 -2007		
			AU	2007220456	AI	07-09 -2007		
			BR	PI0707043	A2	12-04 -2011		
			BR	PI0707Q44	A2	12-04 -2011		
			CA	2643328	AI	07-09 -2007		
			CA	2643330	AI	07-09 -2007		
			CN	101394839	A	25-03 -2009		
			CN	101394840	A	25-03 -2009		
			CN	102266302	A	07-12 -2011		
			EA	200870267	AI	27-02 -2009		
			EA	200870268	AI	27-02 -2009		
			EA	201170334	AI	30-08 -2011		
			EP	1996166	AI	03-12 -2008		
			EP	2010157	AI	07-01 -2009		
			FR	2898056	AI	07-09 -2007		
			JP	2009528328	A	06-08 -2009		
			JP	2009528329	A	06-08 -2009		
			KR	20080109007	A	16-12 -2008		
			KR	20080110601	A	18-12 -2008		
			NZ	571518	A	25-11 -2011		
			NZ	571519	A	29-06 -2012		
			SG	175666	AI	28-11 -2011		
			US	2009011016	AI	08-01 -2009		
			US	2010015223	AI	21-01 -2010		
			Wo	2007099152	AI	07-09 -2007		
			Wo	2007099154	AI	07-09 -2007		
			ZA	200807571	A	26-08 -2009		
			ZA	200807572	A	26-08 -2009		
			-----					
			us 2005031546	AI	10-02-2005	AR	045352	AI
AT	356618	T				15-04 -2007		
AU	2004264667	AI				24-02 -2005		
BR	PI0413318	A				10-10 -2006		
CA	2534932	AI				24-02 -2005		
CL	20172004	AI				20-05 -2005		
CN	1863513	A				15-11 -2006		
CN	1863514	A				15-11 -2006		
DE	10336400	AI				24-03 -2005		
DK	1658055	T3				02-07 -2007		
EC	SP066346	A				30-08 -2006		
EP	1658055	AI				24-05 -2006		
EP	1859789	AI				28-11 -2007		
ES	2285497	T3				16-11 -2007		
HK	1095081	AI				26-10 -2007		
HK	1095082	AI				28-09 -2007		
HR	P20070272	T3				31-07 -2007		
IL	173478	A				28-02 -2011		
JP	4939218	B2				23-05 -2012		
JP	2007501202	A				25-01 -2007		
KR	20060069832	A				22-06 -2006		
NZ	545200	A				27-11 -2009		
PE	03532005	AI				10-07 -2005		
PT	1658055	E				24-07 -2007		
RU	2354357	C2				10-05 -2009		
SI	1658055	TI				31-08 -2007		
US	2005031546	AI				10-02 -2005		
US	2006193782	AI				31-08 -2006		
US	2008247959	AI				09-10 -2008		

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2012/074671

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		US 2012107250 AI	03-05-2012
		US 2012251637 AI	04-10-2012
		Wo 2005015314 AI	24-02-2005
		ZA 200601087 A	25-04-2007
		ZA 200601090 A	30-05-2007
-----			
Wo 2007000779	A2 04-01-2007	AR 055070 AI	01-08-2007
		AU 2006263338 AI	04-01-2007
		BR P10613070 A2	21-12-2010
		CA 2613407 AI	04-01-2007
		CN 101212957 A	02-07-2008
		CR 9705 A	30-10-2008
		EA 200800162 AI	30-06-2008
		EP 1912628 A2	23-04-2008
		JP 2009500318 A	08-01-2009
		RS 20070512 A	22-01-2009
		US 2009099154 AI	16-04-2009
		WO 2007000779 A2	04-01-2007
-----			
wo 03013476	AI 20-02-2003	BR 0212020 A	16-08-2005
		CA 2455420 AI	20-02-2003
		DE 20220917 UI	19-08-2004
		EP 1414413 AI	06-05-2004
		HU 0401344 A2	29-11-2004
		JP 2005500364 A	06-01-2005
		MX PA04001206 A	08-07-2004
		WO 03013476 AI	20-02-2003
-----			