

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :

2 968 992

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

②① N° d'enregistrement national :

10 60654

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 9/46** (2012.01), A 61 K 31/437, 33/10, 33/00,
A 61 P 25/20

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 16.12.10.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 22.06.12 Bulletin 12/25.

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

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *SANOFI-AVENTIS Société anonyme*
— FR.

⑦② Inventeur(s) : MARTINEZ ANNICK, ROUGEOT OLI-
VIER et YAGUCHI YOSHIKATSU.

⑦③ Titulaire(s) : *SANOFI-AVENTIS Société anonyme.*

⑦④ Mandataire(s) : *SANOFI.*

⑤④ **COMPRIME PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE A BASE DE ZOLPIDEM.**

⑤⑦ Le domaine de la présente invention est celui des formes pharmaceutiques orales à délitement rapide et permettant d'éviter un éventuel mésusage du zolpidem qu'elles contiennent. La présente invention est donc relative à une formulation de comprimé orodispersible à base de zolpidem destinée à éviter le détournement d'usage du comprimé aux dépens d'un tiers.

FR 2 968 992 - A1



COMPRIME PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE A BASE DE ZOLPIDEM

Domaine de l'invention

5 L'invention concerne une formulation de comprimé pharmaceutique orodispersible à base de zolpidem destinée à éviter un éventuel détournement d'usage du comprimé aux dépens d'un tiers. Elle concerne également un procédé de préparation dudit comprimé et son utilisation.

Arrière-plan technologique et problème technique

10 Le zolpidem est un actif hypnotique de la classe des imidazopyridines. Il est généralement administré oralement sous forme de comprimés ou sous d'autres formes solides. Le zolpidem agit rapidement. Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques montrent que le zolpidem a une absorption et un déclenchement de l'action hypnotique rapides. Sa biodisponibilité est de 70% suite
15 à une administration orale et présente une cinétique linéaire dans les doses thérapeutiques se situant entre 5 et 10 mg selon des formulations conventionnelles, le pic de concentration plasmatique est atteint entre environ 0,5 et 3 heures, le temps de demi-vie d'élimination est court, avec une moyenne de 2,4 heures et une durée d'action jusqu'à 6 heures. Il existe toutefois une grande
20 variabilité interindividuelle de la biodisponibilité d'une formulation à libération immédiate classique à base de zolpidem. Ainsi, la mise au point de toute nouvelle formulation contenant du zolpidem est particulièrement délicate, les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne devant pas varier de manière inacceptable par rapport aux résultats préalablement obtenues pour les
25 formulations conventionnelles, comme pour les formulations à libération immédiate vendues par la Demanderesse sous les noms commerciaux Ambien®, Stilnox®, et Myslee®.

Il existe un besoin pour une composition pharmaceutique à base de zolpidem à délitement rapide dans la bouche, permettant notamment d'avaler la composition
30 sans nécessité de boire simultanément et/ou d'être plus facilement avalable par les personnes et en particulier les personnes âgées ou les personnes

fréquemment en déplacement. L'action hypnotique du zolpidem étant rapide, il convient d'éviter tout risque de chute juste après la prise du médicament. Ainsi, il existe un besoin de trouver une formulation facile à avaler juste avant de se coucher, notamment sans avoir besoin de se lever pour avaler la formulation avec une boisson.

En outre, du fait de son action hypnotique, le zolpidem pourrait faire l'objet d'un détournement d'usage ou de mésusage. L'administration de zolpidem pourrait se faire à l'insu d'une personne, par exemple lorsque la formulation à base de zolpidem est introduite par un tiers dans une boisson de cette personne, ladite personne devenant alors soumise. On parle ainsi de soumission chimique. Il existe donc également un besoin d'une formulation à base de zolpidem destinée à éviter un tel détournement d'usage.

La Demanderesse a réussi à mettre au point une nouvelle formulation à base de zolpidem à délitement rapide et pouvant être détectée facilement en cas de mésusage, tout en garantissant au patient une qualité de traitement conforme à ses besoins et/ou comparable au traitement utilisant les formulations conventionnelles du zolpidem. La mise au point d'une formulation permettant à la fois un délitement rapide et une détection aisée lors d'un mésusage est particulièrement complexe dans la mesure où les composants introduits contre le mésusage peuvent aller à l'encontre d'un délitement rapide de ladite formulation.

La présente invention a ainsi pour objet de proposer une composition pharmaceutique à délitement rapide dans la bouche (ou encore appelée composition orodispersible) contenant du zolpidem qui présente des moyens visuels permettant de détecter facilement la composition lorsque celle-ci est introduite dans une boisson éventuellement alcoolisée à l'insu du consommateur de la boisson.

La présente invention a également pour objet de proposer un comprimé à base de zolpidem orodispersible présentant des propriétés de dissolution et/ou pharmacocinétiques et/ou pharmacologiques comparables aux formulations conventionnelles à base de zolpidem.

Pour des raisons de simplicité, en l'absence d'indication contraire, dans la description le terme "zolpidem" inclut le zolpidem ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables. Le sel préféré du zolpidem est le zolpidem hemitartrate (ou encore appelé zolpidem tartrate).

- 5 Le comprimé pharmaceutique orodispersible selon l'invention permet à la fois de produire une libération immédiate du zolpidem après administration orale conforme aux attentes, et, si elle est introduite dans une boisson, éventuellement alcoolisée, de générer des moyens visuels au contact de cette dernière. Ces moyens visuels permettent alors d'éviter que ladite boisson soit administrée à une
- 10 personne à son insu, la personne étant alertée visuellement de la présence d'un corps étranger (à savoir le comprimé) dans sa boisson.

- Il a déjà été proposé dans la demande de brevet WO 00/38649 une composition pharmaceutique pour l'administration par voie orale, destinée à éviter le détournement d'usage aux dépens d'un tiers d'un actif pharmaceutique. Les
- 15 moyens visuels générés par les compositions décrites correspondent soit à la flottaison du comprimé, soit à la formation de particules insolubles, éventuellement associée à une effervescence, soit à une combinaison de ces moyens visuels. Toutefois, le moyen visuel consistant en l'opacification de la boisson tel que décrit ci-dessous n'est ni décrit ni suggéré. Ce moyen visuel permet une détection aisée
- 20 et rapide de la composition pharmaceutique dans la boisson, sans que ce moyen visuel ne gêne le patient qui utilise la composition pharmaceutique selon l'usage recommandé.

Résumé de l'Invention

- 25 Plus spécifiquement, la présente invention a pour objet un comprimé pharmaceutique orodispersible, caractérisé en ce qu'il comprend du zolpidem ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, au moins un agent délitant, au moins un agent soluble de type polyol et des composants qui, si le comprimé est introduit dans une boisson aqueuse éventuellement alcoolisée, génèrent des
- 30 moyens visuels correspondant à une opacification de la boisson et à au moins un autre moyen visuel choisi parmi l'effervescence, la coloration, la formation de particules insolubles, la flottaison du comprimé et une combinaison de ces

moyens visuels, les composants générant ladite opacification de la boisson comprenant des particules de dioxyde de titane.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, les composants générant ladite opacification de la boisson consistent en des particules de dioxyde de titane.

- 5 De préférence, le comprimé comprend au moins 20 mg, de préférence au moins 25mg, de particules de dioxyde de titane.

Selon un autre mode de réalisation préféré, le comprimé contient au moins un générateur d'effervescence.

- 10 Le générateur d'effervescence est constitué de préférence uniquement par un générateur de dioxyde de carbone, ce dernier étant choisi parmi un carbonate ou un bicarbonate d'un métal alcalin, d'un alcalino-terreux ou d'un acide aminé tel que le carbonate de calcium, le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, le carbonate de potassium, le carbonate de L-lysine, le carbonate d'arginine, le sesquicarbonate de sodium, et leur mélange, avantageusement le générateur de
15 dioxyde de carbone est le carbonate de calcium.

- Selon une autre variante, le comprimé comprend en outre un excipient lipophile choisi parmi les stéarates, palmitostéarates et béhénates de glycérol ; les huiles végétales hydrogénées et leurs dérivés ; les cires végétales et animales et leurs dérivés ; les huiles de ricin hydrogénées et leurs dérivés ; et les esters et alcools
20 cétyliques ; de préférence l'excipient lipophile est le béhénate de glycérol.

L'agent délitant est préférentiellement choisi parmi le carboxyméthylamidon sodique, la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée et la polyvinylpyrrolidone réticulée, et plus avantageusement la polyvinylpyrrolidone réticulée.

- 25 La quantité de l'agent délitant varie de préférence de 2 à 15%, de préférence de 4 à 12%, en poids par rapport au poids total du comprimé.

L'agent soluble de type polyol est de préférence choisi parmi le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le maltitol, et leur mélange.

- 30 De préférence, la quantité de l'agent soluble de type polyol est comprise entre 20 et 40%, de préférence entre 30 et 36%, en poids par rapport au poids total du comprimé.

Selon un mode de réalisation préféré, le zolpidem est enrobé par un agent d'enrobage à base d'un polymère soluble à pH 5 ou moins et perméable à un pH au dessus de 5.

5 D'autre part, le comprimé comprend de préférence en outre au moins un excipient hydrophile, de préférence choisi parmi les dérivés de cellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, carboxyméthylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique ; les gommes végétales et leurs dérivés ; les dérivés de l'acide alginique ; les polyéthylèneglycols et leurs dérivés ; les amidons et leurs dérivés ; les silices et leurs dérivés ; les
10 polyméthacrylates et les copolymères des acides acrylique et méthacrylique.

D'une manière préférée, le zolpidem est sous forme de granulés, de préférence avec diamètre moyen de particules compris entre 100 et 300 μm , avantageusement entre 100 et 250 μm .

Selon un mode de réalisation particulier, le comprimé comprend (1) une phase
15 interne comprenant des granulés enrobés à base de zolpidem et un agent d'enrobage à base d'un polymère soluble à pH 5 ou moins et perméable à un pH au dessus de 5, (2) une phase externe comprenant au moins un agent délitant, au moins un agent soluble de type polyol, des composants qui, si le comprimé est introduit dans une boisson aqueuse éventuellement alcoolisée, génèrent des
20 moyens visuels correspondant à une opacification de la boisson et à au moins un autre moyen visuel choisi parmi l'effervescence du comprimé, la flottaison du comprimé, la formation de particules insolubles et la combinaison de ces moyens visuels, les composants générant ladite opacification de la boisson étant des particules de dioxyde de titane.

25 De façon préférée, la phase interne comprend des granulés de zolpidem enrobés d'un copolymère amino-méthacrylate.

D'une autre façon préférée, l'agent délitant est la polyvinylpyrrolidone réticulée.

Selon une autre préférence, l'agent soluble de type polyol est le mannitol.

Dans un autre mode possible de réalisation, la phase externe comprend des
30 particules de dioxyde de titane, un agent générateur de dioxyde de carbone, et au moins un excipient lipophile.

Plus préférentiellement, la phase externe comprend des particules de dioxyde de titane, du carbonate de calcium et du béhénate de gly  rol, et est de préférence dépourvu de composé acide pharmaceutiquement acceptable.

5 Le comprimé comprend de préférence de 1 à 5% en poids de zolpidem, comme par exemple 2,5 ; 5 ou 10 mg par comprimé, au moins 20 mg, de préférence au moins 25 mg, de particules de dioxyde de titane par comprimé, de 2 à 15%, de préférence de 4 à 12%, d'agent délitant, et de 20 à 40%, de préférence de 30 à 36%, d'agent soluble de type polyol, les pourcentages étant exprimés par rapport au poids total du comprimé.

10 Selon une autre variante, ce comprimé comprend en outre de 10 à 25 % en poids, de préférence de 15 à 20%, de générateur d'effervescence, de 1 à 15%, de préférence de 1 à 6%, d'excipients lipophiles.

Le plus souvent, le sel de zolpidem utilisé est l'h  mitartrate de zolpidem.

15 L'invention concerne aussi un comprimé selon l'invention pour une utilisation par voie orale dans une méthode de traitement de l'insomnie, en particulier de l'insomnie occasionnelle, transitoire ou chronique.

Le comprimé selon l'invention est particulièrement avantageux puisqu'il permet de révéler ses propriétés anti-mésusage quand il est introduit dans une boisson, mais de ne pas les révéler dans la bouche.

20 Le comprimé selon l'invention présente en outre l'avantage d'avoir une libération et une action du principe actif non altérées par la formulation orodispersible et la présence de composants destinés à être révélés lors d'un éventuel mésusage.

Dans le cadre de la présente invention, le comprimé pharmaceutique est à libération immédiate.

25

Brève Description des Figures

La figure 1 présente les principales étapes de préparation de granulés enrobés selon un mode particulier de l'invention (LAF signifie Lit d'Air Fluidisé).

30 La figure 2 présente les principales étapes finales de préparation de comprimés selon un mode particulier de l'invention.

Description Détaillée de l'Invention

On entend, dans le cadre de la présente invention, par moyen visuel, tout élément signalant la présence du comprimé selon l'invention dans une boisson aqueuse éventuellement alcoolisée et pouvant prendre les formes par exemple, d'une opacité, d'une effervescence, d'un colorant, d'une flottaison du comprimé à la surface de la boisson, d'une formation de particules insolubles à la surface de la boisson, sur les bords du récipient, dans la boisson et/ou sur le fond du récipient.

La boisson aqueuse peut être transparente, translucide ou opaque, colorée ou non, et éventuellement alcoolisée. Elle peut notamment correspondre à du café, du thé, du vin, des spiritueux, du champagne, du saké, tout soda comme un soda de type cola, éventuellement additionné d'alcool, toute autre boisson gazeuse alcoolisée ou non, ou tout cocktail ou mélange liquide à base de jus de fruit, d'alcools... Le comprimé selon l'invention est particulièrement adapté aux boissons transparentes ou translucides.

Les comprimés selon la présente invention sont de taille acceptable pour une administration orale classique. Ainsi, on préfère les comprimés d'un poids inférieur à 800 mg, de préférence inférieur à 500 mg, et plus particulièrement inférieur à 400 mg (comme par exemple des comprimés dont le poids est de 150mg, 200mg ou de 250mg).

Selon l'invention, le comprimé comprend au moins un agent délitant et au moins un agent diluant de type polyol, permettant son délitement rapide dans la bouche.

Par délitement rapide dans la bouche, on entend un comprimé qui se désagrège en moins de 3 minutes, de préférence en moins de 30 secondes (par exemple en 20 ou 30 secondes). La désagrégation peut être mesurée selon le test décrit au paragraphe 2.9.1 de la Pharmacopée Européenne, à l'aide d'un appareil de type Sotax DT3 (de préférence, le test est réalisé sans disque).

Parmi les agents délitants, on peut notamment citer le carboxyméthylamidon sodique (masse moléculaire de 500 à 1000 kDa), comme le produit commercialisé par Avebe sous la marque Primojel®, ou encore le produit commercialisé par JRS Pharma sous la marque Explotab®, la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée désignée également par le terme croscarmellose de sodium, ou la

polyvinylpyrrolidone réticulée ou crospovidone, comme le produit commercialisé par BASF sous la marque Kolidon® CL. On préfère tout particulièrement la polyvinylpyrrolidone réticulée.

5 La quantité de l'agent délitant dans le comprimé peut varier dans une large mesure, notamment en fonction des autres composants présents dans le comprimé et de leurs quantités respectives. Pour donner un ordre de grandeur, et avantageusement, la quantité de l'agent délitant peut varier de 2 à 15% (inclus), de préférence de 4 à 12% (inclus) et plus spécifiquement de 7 à 10% (inclus) (par exemple : 10%), en poids par rapport au poids total du comprimé.

10 Le comprimé selon l'invention comprend en outre au moins un agent soluble de type polyol (ou sucre-alcool). Un polyol (ou sucre-alcool) est une forme hydrogénée de sucre dans lequel le groupe carbonyle (i.e. aldéhyde ou cétone) a été réduit en un groupe hydroxyle primaire ou secondaire. En particulier, l'agent soluble diluant est choisi parmi un polyol de moins de 13 atomes de carbone, de
15 préférence de 5 à 12 atomes de carbone (inclus), ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le maltitol et leur mélange. De préférence, on utilise le mannitol. Ledit agent soluble est utilisé sous formes de granulés, de poudres ou un mélange de granulés et de poudres. Les granulés présentent généralement un diamètre moyen de 100 à 500
20 micromètres ; sous la forme d'une poudre, l'agent soluble présente un diamètre moyen de particules généralement inférieur à 100 micromètres, en particulier entre 10 et 90 micromètres.

La quantité de l'agent soluble dans le comprimé peut varier dans une large mesure, notamment en fonction des autres composants présents dans le
25 comprimé et de leurs quantités respectives. Pour donner un ordre de grandeur, et avantageusement, la quantité de l'agent soluble diluant à propriétés liantes peut varier de 20 à 40% (inclus), de préférence de 30 à 36% (inclus) (par exemple : 31, 32, 33, 34, et 35%), en poids par rapport au poids total du comprimé.

30 Au moins un des composants du comprimé selon l'invention génère une opacification de la boisson lorsque le comprimé est introduit dans une boisson aqueuse éventuellement alcoolisée. Cette opacification de la boisson est en

particulier avantageusement obtenue par la présence de dioxyde de titane (TiO₂) dans le comprimé.

Le TiO₂ est plus spécifiquement de couleur blanche. Il se présente sous forme de particules. Ces particules sont généralement insolubles dans l'eau et les solvants organiques. Lorsque le comprimé se désagrège dans une boisson, les particules de TiO₂ présentes au sein du comprimé forment alors une suspension dans la boisson particulièrement visible par le consommateur de la boisson.

Les particules de TiO₂ sont sous forme de poudre blanche, inodore et insipide. Les particules mesurent environ 0,3 µm, et généralement au maximum 1 µm, et forment souvent des agrégats d'environ 100 µm. Le dioxyde de titane est commercialisé notamment par la société Brenntag sous le nom Titanium Dioxide 3328[®].

Plus particulièrement, le comprimé selon l'invention comprend au moins 20 mg, de préférence au moins 25mg, de particules de TiO₂ (comme par exemple 25 ou 30 ou 35 mg par comprimé). Cette quantité minimale permet une détection dans un récipient, comme un verre ou une tasse, contenant une boisson (le volume de la boisson étant généralement au maximum de 250 ml, de préférence 200 ou 75 ml, voire 4cl). Dans le comprimé, la quantité de particules de dioxyde de titane est de préférence comprise entre 8 et 30 % en poids par rapport au poids total du comprimé. Avantageusement, la quantité de particules de dioxyde de titane est de préférence comprise entre 10 et 25 % en poids par rapport au poids total du comprimé (comme par exemple 12, 15 ou 20%).

Selon un mode particulier de l'invention, les moyens visuels correspondent au moins à l'opacification et à l'effervescence. Selon ce mode, le comprimé selon l'invention comprend du zolpidem, des particules de dioxyde de titane et au moins un générateur d'effervescence, de préférence un générateur d'effervescence constitué uniquement par un agent générateur de dioxyde de carbone.

Un des autres moyens visuels est donc l'effervescence (lorsque le comprimé est introduit dans une boisson aqueuse éventuellement alcoolisée). L'effervescence est généralement obtenue au moyen d'un générateur d'effervescence, tel que décrit plus loin. La flottaison du comprimé (ou de ses particules délitées) peut éventuellement être assurée par l'effervescence.

Le générateur d'effervescence peut se présenter soit sous la forme d'un couple effervescent, constitué par un agent générateur de dioxyde de carbone et un composé acide pharmaceutiquement acceptable, soit constitué uniquement par un agent générateur de dioxyde de carbone, l'acidité de la boisson permettant l'effervescence.

L'agent générateur de dioxyde de carbone est habituellement un carbonate ou un bicarbonate d'un métal alcalin, d'un alcalino-terreux ou d'un acide aminé. On peut citer, par exemple, à titre d'agent générateur de dioxyde de carbone le carbonate de calcium, le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, le carbonate de potassium, le carbonate de L-lysine, le carbonate d'arginine, le sesquicarbonate de sodium, ou leur mélange. On préfère comme agent générateur de dioxyde de carbone le carbonate de calcium.

Le composé acide pharmaceutiquement acceptable est un anhydride d'acide, un acide monocarboxylique, un acide polycarboxylique ou un sel partiel d'acide polycarboxylique. On peut choisir plus particulièrement le composé acide pharmaceutiquement acceptable parmi l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide ascorbique, l'acide fumarique, l'acide nicotinique, l'acide acétylsalicylique, l'acide malique, l'acide adipique, l'acide succinique, l'anhydride glutarique, l'anhydride citrique, l'acide maléique, l'acide malonique, le citrate monosodique et l'anhydride succinique.

On préfère, à titre de couple générateur d'effervescence, le couple effervescent composé du carbonate de calcium et de l'acide citrique anhydre.

L'agent générateur de dioxyde de carbone peut être constitué par un mélange de plusieurs agents générateurs de dioxyde de carbone précédemment cités.

Dans le générateur d'effervescence, la teneur en composé acide est généralement choisie de sorte que le rapport entre le nombre de moles en composé acide et le nombre de moles en générateur de dioxyde de carbone soit compris entre 1 et 2.

Selon un mode préféré, le générateur d'effervescence est constitué uniquement par un agent générateur de dioxyde de carbone. Selon ce mode, le comprimé selon l'invention est dépourvu de composé acide pharmaceutiquement

acceptable. Selon ce mode, l'agent générateur de dioxyde de carbone peut être un de ceux cités ci-dessus et est de préférence le carbonate de calcium.

5 Il a en effet été trouvé que la plupart des boissons utilisées dans la cadre du mésusage sont acides (pH inférieur à 7) et qu'elles permettent ainsi l'effervescence d'avoir lieu uniquement en présence d'agent générateur de dioxyde de carbone. En outre, ce mode présente l'avantage de ne pas avoir le phénomène de l'effervescence qui arrive dans la bouche lors de l'administration orale du comprimé, la bouche étant généralement à un pH non acide.

10 Dans ce cadre, la quantité d'agent générateur d'effervescence est de préférence comprise entre 10 et 25 %, avantageusement entre 15 et 20% (inclus), en poids par rapport au poids total du comprimé.

Le comprimé peut libérer des particules insolubles visibles même si le comprimé ne flotte pas ou pas immédiatement.

15 Afin d'assurer la formation de particules insolubles, autres que le dioxyde de titane, visibles à la surface de la boisson et/ou sur les parois du récipient, le comprimé peut comprendre un ou plusieurs excipients lipophiles.

20 Le comprimé, dans le liquide ou à sa surface, peut se désagréger notamment sous l'action de l'effervescence. Au cours de cette désagrégation, on observe la formation d'agglomérats qui flottent, et éventuellement se collent aux parois du récipient et/ou se mettent en suspension dans le liquide.

25 Selon un mode particulier de l'invention, les moyens visuels correspondent au moins à l'opacification, à l'effervescence et à la formation de particules insolubles. Selon ce mode, le comprimé selon l'invention comprend du zolpidem, des particules de dioxyde de titane, au moins un générateur d'effervescence, de préférence un générateur d'effervescence constitué uniquement par un agent générateur de dioxyde de carbone, et au moins un excipient lipophile.

Les particules insolubles peuvent donc éventuellement être obtenues par la présence d'un excipient lipophile dans le comprimé selon l'invention.

30 Parmi les excipients lipophiles, on peut citer les stéarates, palmitostéarates et béhénates de glycérol ; les huiles végétales hydrogénées et leurs dérivés ; les cires végétales et animales et leurs dérivés ; les huiles de ricin hydrogénées et

leurs dérivés; et les esters et alcools cétyliques. Parmi les excipients lipophiles, on préfère le béhénate de glycérol.

La quantité d'excipients lipophiles dans le comprimé peut varier en fonction des autres composants présents dans le comprimé et de leurs quantités respectives.

5 La quantité d'excipients lipophiles est de préférence comprise entre 1 et 15% (inclus), de préférence entre 1 et 6%, avantageusement entre 2 et 5% (inclus) (par exemple : 3 ou 4%), en poids par rapport au poids total du comprimé.

10 Le comprimé peut en outre présenter des propriétés de viscosité apparaissant au contact de toute boisson. Cette caractéristique permet un piégeage du gaz éventuellement produit par l'effervescence qui se traduit également par un gonflement du comprimé. La baisse de densité engendrée permet alors d'assurer le maintien du comprimé à la surface de la boisson et ainsi permet une flottaison du comprimé ou de ses particules délitées. Une telle viscosité peut être obtenue grâce à un ou plusieurs composés gélifiables.

15 Le composé gélifiable peut comprendre un ou plusieurs excipients hydrophiles provoquant le gonflement du comprimé et éventuellement le piégeage du gaz formé par le générateur d'effervescence. Le composé gélifiable peut correspondre à un mélange d'excipients lipophiles et hydrophiles.

20 Le comprimé selon l'invention comprend éventuellement en outre au moins un excipient hydrophile. Parmi les excipients hydrophiles, on peut citer les dérivés de cellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose (masse moléculaire de 50 à 1 250 kDa), hydroxypropylméthylcellulose (masse moléculaire de 10 à 1500 kDa), carboxyméthylcellulose et carboxyméthylcellulose sodique ; les gommes végétales et leurs dérivés ; les dérivés de l'acide alginique ; les
25 polyéthylèneglycols et leurs dérivés ; les amidons et leurs dérivés ; les silices et leurs dérivés ; les polyméthacrylates et les copolymères des acides acrylique et méthacrylique.

Au moins un des constituants du composé gélifiable, soit l'excipient hydrophile soit l'excipient lipophile, peut être choisi de façon à être peu soluble dans l'alcool.

Ainsi le comprimé selon l'invention, peu soluble dans un liquide ou une boisson alcoolisée de degré supérieur à 45, donne au liquide ou à la boisson l'aspect d'une suspension de particules insolubles visqueuses.

5 Enfin, on peut avantageusement ajouter un autre moyen visuel comme un colorant dans le comprimé selon l'invention. Ceci est particulièrement utile lorsque la boisson est une boisson translucide ou un jus de fruit. Ce colorant peut ainsi colorer la boisson. Le colorant est généralement ni noir, ni blanc.

10 Parmi les colorants utilisables dans le comprimé selon l'invention, on peut citer l'indigotine, le rouge cochenille, le jaune orange S, l'allura red AC, les oxydes de fer, Cucurmine, Riboflavine, Tartrazine, Jaune de quinoléine, Azorubine, Amarante, Carmins, Erythrosine, Rouge 2G, Bleu patenté V, Bleu brillant FCF, Chlorophylles, Complexes cuivriques de chlorophylles, Vert S, Caramels, Noir brillant BN, Charbon végétal, Brun FK et HT, Carotènes, Extraits d'Annatto, Extraits de Paprika, Lycopène, Lutéine, Canthaxanthine, Rouge de betterave, Anthocyanes, Litholrubine BK ou tout autre colorant adéquat à la consommation.

15 Enfin, la réalisation technique des comprimés peut également amener à introduire des agents de compression :

20 - agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le monostéarate de glycérol, les polyoxyéthylèneglycols ayant un poids moléculaire de 400 à 7 000 000, l'huile de ricin hydrogénée, le béhénate de glycérol, les glycérides mono-, bi-ou trisubstitués, le sodium stéaryl fumarate, commercialisé sous le nom de Pruv® par la société JRS Pharma ;

- agents d'écoulement, tels que la silice colloïdale ou toute autre silice, par exemple le produit commercialisé par Degussa sous la marque Aerosil ;

25 - liants tels que l'amidon, tampons, absorbants, diluants tels que lactose ainsi que tout autre additif pharmaceutiquement acceptable.

30 Selon une variante de l'invention, le zolpidem dans le comprimé selon l'invention est enrobé, encapsulé et/ou préalablement traité, ceci afin de masquer le goût désagréable du principe actif. Des principes actifs, comme le zolpidem et en particulier le zolpidem tartrate, ont en effet un goût amer qui peut nécessiter d'être masqué. Dans le cadre du masquage de goût de principes actifs au goût

désagréable pour le patient, on peut mettre en œuvre diverses technologies, telles que notamment la granulation, l'enrobage, éventuellement en lit d'air fluidisé,... Les composés pour masquer le goût et utilisés dans le cadre de ces technologies peuvent être des polymères : principalement des dérivés de cellulose (HPC, HPMC, EC), des dérivés d'acide méthacrylique (gamme Eudragit) et de polyvinyl acétate. On peut envisager également la microencapsulation par un procédé en phase CO₂ super-critique ou par une méthode de coacervation, simple ou complexe. Les mêmes polymères masquants, cités ci-dessus, peuvent être utilisés ainsi que d'autres excipients de type chitosan, alginates, gélatine. Des procédés d'atomisation « à chaud » (spray-drying) ou « à froid » (spray-cooling) peuvent être également mis en œuvre pour masquer le goût d'un principe actif. La technologie dite de « spray-cooling » est décrite dans WO2004/058137 et consiste à faire fondre une matrice grasse et à y incorporer le principe actif. Ce dernier est soit dissous soit dispersé dans la phase grasse, composée d'acides gras, de mélange ou d'esters d'acides gras, d'alcool gras ou de cires. Le mélange en fusion est ensuite amené, via une pompe péristaltique, jusqu'à une buse bi-fluide où il est atomisé en gouttelettes, plus ou moins fines (selon les paramètres appliqués). Les gouttelettes sont enfin refroidies par un courant d'air froid au sein de la chambre d'atomisation et transformées en granules solides contenant le principe actif dispersé dans toute la matrice grasse. On peut aussi envisager l'utilisation de procédé d'enrobage à chaud (« hot melt coating »). Un procédé d'enrobage à chaud est en particulier celui qui consiste à préparer une composition de principe actif comprenant (a) un centre granulé constitué de grains de principe actif agglomérés en présence de liant, de préférence un agent hydrophile choisi parmi les polymères hydrophiles ou les agents thermofusibles (comme des dérivés cellulosiques (hydroxypropylcellulose), povidone (polyvinylpyrrolidone), saccharose, gommes, amidons, gélatine, macrogols (polyéthylèneglycols)), et (b) une couche d'enrobage dudit centre granulé constituée de matrice grasse (comme l'acide stéarique, l'acide palmitique, l'acide myristique, purs ou en mélanges et/ou leurs alcools gras correspondants). Cette technologie est en particulier décrite dans la demande de brevet FR1053034 déposée le 21 avril 2010 par la Demanderesse.

Ces technologies permettent d'obtenir des comprimés avec un masquage de goût correct tout en assurant une dissolution du principe actif non ralentie en milieu acide.

5 Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, le zolpidem est enrobé par un agent d'enrobage à base d'un polymère soluble à pH 5 ou moins et perméable à un pH au dessus de 5. On peut notamment citer à ce titre, les copolymères amino-méthacrylate, de type E, commercialisés par la société Evonik® sous la marque Eudragit® E, comme l'Eudragit® E100 (sous formes de granulés) ou l'Eudragit® EPO (sous formes de poudres). On préfère tout particulièrement le
10 copolymère amino-méthacrylate sous forme de poudres (comme Eudragit® EPO).

Le zolpidem se présente généralement sous forme de cristaux dont le diamètre moyen est d'environ 100 µm. De manière avantageuse, et en particulier s'il est enrobé, le zolpidem est au préalable granulé pour présenter de préférence un diamètre moyen de particules compris entre 100 et 300 µm, avantageusement
15 entre 100 et 250 µm. La granulation peut s'effectuer par exemple, selon une technique classique, par mélange des différents composés pour obtenir une poudre homogène, mouillage avec une solution alcoolique, aqueuse ou hydroalcoolique puis séchage jusqu'à l'obtention d'un pourcentage d'humidité résiduelle prédéterminé, dans un lit d'air fluidisé. Les granulés sont ensuite de
20 préférence tamisés afin de récupérer les granulés présentant un diamètre moyen de particules compris entre 100 et 300 µm, avantageusement entre 100 et 250 µm. La solution contient avantageusement un liant comme par exemple la polyvinylpyrrolidone (masse moléculaire de 28 à 1500 kDa), l'hydroxypropyl-méthylcellulose (ou hypromellose), un copolymère amino-méthacrylate de type E
25 comme décrit précédemment ou tout autre liant pharmaceutiquement acceptable. On préfère utiliser le copolymère amino-méthacrylate.

L'enrobage du zolpidem est réalisé par des techniques classiques, comme par exemple par mélange des granulés du principe actif tels qu'obtenus ci-dessus avec une solution contenant l'agent d'enrobage tel que défini précédemment, puis
30 séchage dans un lit d'air fluidisé. La solution contient donc l'agent d'enrobage constitué par au moins un polymère soluble a pH 5 ou moins et perméable à un pH au dessus de 5, elle contient en outre au moins un agent tensioactif, au moins

un plastifiant, au moins un agent anti-collage, au moins un solvant, et de préférence un mélange de ces composants. De préférence, la quantité de matière sèche de la solution à déposer sur les granulés est comprise entre 50 et 99%, avantageusement de 60 à 70% (inclus), en poids par rapport au poids total du
5 granulé enrobé. De préférence, la quantité de l'agent d'enrobage dans la solution est comprise entre 50 et 70%, plus particulièrement entre 60 et 65%, en poids par rapport au poids total du granulé enrobé.

Le comprimé selon la présente invention peut être obtenu par toute technologie classique de compression connue par l'homme du métier par mélange de poudres
10 et/ou granulation à l'aide par exemple de presses rotatives. Ainsi, les composants du comprimé selon l'invention sont mélangés entre eux soit en solution soit sous forme de poudres et/ou de granulés, pour être ensuite éventuellement séchés, puis compressés. Le mélange nécessaire à la compression peut être obtenu par granulation sèche ou mélange direct des constituants. Les constituants sont donc
15 ceux spécifiés ci-dessus, en particulier le zolpidem, et en particulier sous forme de granulés, éventuellement enrobé, encapsulé et/ou préalablement traité, comme décrit précédemment, l'agent délitant, l'agent soluble de type polyol, des particules de dioxyde de titane, un ou plusieurs autre(s) composant(s) contre le mésusage, et éventuellement d'autres constituants, tels que ceux spécifiés auparavant dans
20 le texte, comme par exemples des agents lubrifiants, des agents d'écoulement, et/ou des liants.

Un comprimé peut prendre une forme cylindrique, lenticulaire, sphéroïdale, ovoïdale ou autre, qui permet une administration et une déglutition faciles.

Le comprimé selon l'invention est de préférence dépourvu de pelliculage à sa
25 surface externe.

Les quantités de zolpidem nécessaires sont les mêmes que celles qui sont administrées habituellement. A titre d'exemple, la quantité d'hémitartrate de zolpidem est comprise entre 2 et 10 mg, comme par exemple 2,5 ; 5 et 10 mg, par comprimé.

30 Un mode particulier de réalisation du comprimé orodispersible selon l'invention est un comprimé comprenant **(1)** une phase interne comprenant des granulés enrobés à base de zolpidem et un agent d'enrobage à base d'un polymère soluble à pH 5

ou moins et perméable à un pH au dessus de 5, **(2)** une phase externe comprenant au moins un agent délitant, au moins un agent soluble de type polyol, des composants qui, si le comprimé est introduit dans une boisson aqueuse éventuellement alcoolisée, génèrent des moyens visuels correspondant à une opacification de la boisson et à au moins un autre moyen visuel choisi parmi l'effervescence du comprimé, la flottaison du comprimé, la formation de particules insolubles et la combinaison de ces moyens visuels, les composants générant ladite opacification de la boisson étant des particules de dioxyde de titane.

Selon un mode particulier, la phase interne du comprimé ci-dessus comprend des granulés de zolpidem enrobés d'un copolymère amino-méthacrylate, de préférence, dans la phase externe, l'agent délitant est la polyvinylpyrrolidone réticulée et/ou l'agent soluble de type polyol est le mannitol.

De préférence, la phase externe comprend des particules de dioxyde de titane, un agent générateur de dioxyde de carbone, en particulier le carbonate de calcium, et au moins un excipient lipophile, en particulier le béhénate de glycérol. Avantageusement, la phase externe, ou plus généralement le comprimé, est dépourvue de composé acide pharmaceutiquement acceptable.

Selon un mode particulier, le comprimé selon l'invention comprend une phase externe comprenant des particules de dioxyde de titane, du carbonate de calcium et du béhénate de glycérol, et est dépourvue de composé acide pharmaceutiquement acceptable.

Ce mode spécifique de réalisation est particulièrement avantageux pour les raisons décrites plus haut, à savoir le comprimé selon l'invention est capable s'il est introduit dans une boisson, éventuellement alcoolisée, de générer des moyens visuels au contact de cette dernière, il révèle ses propriétés anti-mésusage quand il est introduit dans une boisson, mais ne les révèle pas dans la bouche, la libération et l'action du zolpidem lorsqu'il est administré par voie orale sont conformes aux attentes. La libération et l'action du principe actif ne sont pas altérées par la présence dans le comprimé des constituants destinés à être révélés lors d'un éventuel mésusage.

Selon un mode particulier, le comprimé selon l'invention comprend généralement de 1 à 5% en poids de zolpidem, comme par exemple 2,5 ; 5 ou 10 mg par

comprimé, comprend au moins 20 mg, de préférence au moins 25 mg, de particules de dioxyde de titane par comprimé, de 2 à 15% (inclus), de préférence de 4 à 12% (inclus), d'agent délitant, et de 20 à 40%, de préférence de 30 à 36%, d'agent soluble de type polyol, les pourcentages étant exprimés par rapport au poids total du comprimé. Avantageusement, le comprimé comprend en outre de 10 à 25 % en poids, de préférence de 15 à 20%, de générateur d'effervescence, de 1 à 15% (inclus), de préférence de 1 à 6%, d'excipients lipophiles.

La présente invention a également pour objet un procédé pour traiter l'insomnie, en particulier l'insomnie occasionnelle, transitoire ou chronique, comprenant l'administration orale à un sujet en nécessitant d'au moins un comprimé orodispersible à base de zolpidem selon l'invention.

Elle concerne également le comprimé orodispersible à base de zolpidem selon l'invention pour une utilisation par voie orale dans une méthode de traitement de l'insomnie, en particulier de l'insomnie occasionnelle, transitoire ou chronique.

Elle concerne enfin le comprimé selon l'invention pour une utilisation dans une méthode de traitement thérapeutique, en particulier de l'insomnie, et plus spécifiquement de l'insomnie occasionnelle, transitoire ou chronique, destinée à éviter le détournement d'usage du comprimé aux dépens d'un tiers

Le sujet est plus spécifiquement un mammifère et tout particulièrement un être humain.

Les exemples suivants illustrent la présente invention, sans vouloir en limiter toutefois sa portée.

Exemples

Exemple 1

Comprimés orodispersibles de zolpidem tartrate, dosage 10 mg

Procédé de fabrication (voir figures 1 et 2):

Le zolpidem tartrate est mélangé avec la silice colloïdale anhydre dans un lit fluidisé. Le mélange est ensuite granulé en lit fluidisé à l'aide d'une suspension de copolymère amino-méthacrylate. Cette suspension est préalablement préparée en

dispersant dans de l'eau purifiée le copolymère amino-méthacrylate, le laurylsulfate de sodium, l'acide stéarique et la silice colloïdale hydratée, selon les recommandations du fournisseur du copolymère amino-méthacrylate.

Composition	Formule unitaire (mg)	Formule centésimale (%)
zolpidem tartrate	10,00	4,00
Silice colloïdale anhydre (Aerosil [®] 200, commercialisé par Evonik Degussa GmbH [®])	0,20	0,08
Copolymère amino-méthacrylate (Eudragit [®] EPO, commercialisé par Evonik Degussa GmbH [®])	13,90	5,56
Laurylsulfate de sodium (commercialisé par Cognis [®])	1,38	0,55
Acide stéarique (Acide stéarique 2236 [®] , commercialisé par Mallinckrodt Baker [®])	2,06	0,83
Silice colloïdale hydratée (Syloid [®] FP 244, commercialisé par GRACE Davison [®])	4,82	1,93
Mannitol (Pearlitol [®] 160C, commercialisé par Roquette [®] et/ou Parteck M200, commercialisé par Merck [®])	95,14	34,06
Polyvinylpyrrolidone réticulée (Kollidon [®] CL, commercialisé par ISP [®])	25,00	10,00
Aspartame (commercialisé par Ajinomoto sweeteners Europe SAS)	3,75	1,50
Sodium stéarylfumarate (Pruv [®] , commercialisé par JRS Pharma [®])	3,75	1,50
Dioxyde de titane (Titanium Dioxide 3328 [®] , commercialisé par Cognis [®])	30,00	12,00
Cellulose microcristalline (Avicel [®] PH 101, commercialisé par FMC Biopolymer [®])	25,00	10,00
Béhénate de glycérol (Compritol 888 ATO [®] , commercialisé par Gattefossé [®])	7,50	3,00
Carbonate de calcium (Hubercal [®] 150, commercialisé par Huber [®])	37,50	15,00
Total	250,00	100,00

Le mélange zolpidem tartrate/silice colloïdale anhydre est granulé en pulvérisant la suspension à base de copolymère amino-méthacrylate par top spray, puis séché.

5 Le granulé sec obtenu est calibré et tamisé de manière à sélectionner les particules ayant une taille comprise entre 100µm et 250 µm.

Le granulé sélectionné est ensuite enrobé avec cette même suspension de copolymère amino-méthacrylate, en lit fluidisé équipé d'une colonne Wurster (procédé de pulvérisation bottom spray). Une fois la quantité de suspension déposée, le granulé est séché puis tamisé de manière à ne conserver que les
10 particules ayant une taille comprise entre 100 µm et 250 µm.

Le granulé enrobé obtenu est ensuite mélangé en mélangeur par retournement à la phase externe contenant le mannitol, la polyvinylpyrrolidone réticulée, l'aspartame, les particules de dioxyde de titane, le béhénate de glycérol et le carbonate de calcium. Enfin, le mélange est lubrifié à l'aide du sodium stéaryl fumarate en mélangeur à retournement.
15

Le mannitol utilisé est soit sous forme de poudre (Pearlitol 160C), de granulés (Parteck M200) ou un mélange de poudre et de granulés, en particulier les rapports de pourcentages pondéraux poudre/granulés variant de 60/40-100/0 ont été testés.

20 Le mélange final obtenu est comprimé sur presse à compriimer rotative.

La composition est détaillée dans le tableau 1.

La désagrégation a été mesurée selon le test décrit au paragraphe 2.9.1 de la Pharmacopée Européenne, à l'aide d'un appareil de type Sotax DT3. Le test a été réalisé sans disque. Le résultat obtenu est de 13 s.

25 L'efficacité anti-mésusage a été évaluée en introduisant un comprimé dans différentes boissons. Le tableau 2 suivant présente les résultats obtenus.

Boisson évaluée	Aspect de la boisson après introduction du comprimé	Détection visuelle du comprimé
Eau	Liquide trouble avec des particules blanches en suspension	oui
Jus d'orange	particules blanches flottant à la surface de la boisson	oui
Soda type cola	Effervescence importante du soda avec présence de particules blanches dans la mousse	oui
Vin	Présence de particules blanches flottant à la surface du liquide	oui
Whisky	Trouble du liquide avec présence de particules blanches en suspension	oui

Tableau 2

5

Exemple 2

Comprimés orodispersibles de zolpidem tartrate, dosage 5 mg

La fabrication des comprimés orodispersibles de zolpidem tartrate dosés à 5 mg suit le même procédé de fabrication que celui décrit en exemple 1.

10 La composition est détaillée dans le tableau 3 ci-dessous.

15

Composition	Formule unitaire (mg)	Formule centésimale (%)
zolidem tartrate	5,00	2,50
Silice colloïdale anhydre (Aerosil® 200, commercialisé par Evonik Degussa GmBh®)	0,10	0,05
Copolymère amino-méthacrylate (Eudragit® EPO, commercialisé par Evonik Degussa GmBh®)	6,93	3,47
Laurylsulfate de sodium (commercialisé par Cognis®)	0,68	0,34
Acide stéarique (Acide stéarique 2236®, commercialisé par Mallinckrodt Baker®)	1,03	0,51
Silice colloïdale hydratée (Syloid® FP 244, commercialisé par GRACE Davison®)	2,40	1,20
Mannitol (Pearlitol® 160C, commercialisé par Roquette® et/ou Parteck M200, commercialisé par Merck®)	71,86	35,92
Polyvinylpyrrolidone réticulée (Kollidon® CL, commercialisé par ISP®)	20,00	10,00
Aspartame (commercialisé par Ajinomoto sweeteners Europe SAS)	3,00	1,50
Sodium stéarylfumarate (Pruv®, commercialisé par JRS Pharma®)	3,00	1,50
Dioxyde de titane (Titanium Dioxide 3328®, commercialisé par Cognis®)	30,00	15,00
Cellulose microcristalline (Avicel® PH 101, commercialisé par FMC Biopolymer®)	20,00	10,00
Béhénate de glycérol (Compritol 888 ATO®, commercialisé par Gattefossé®)	6,00	3,00
Carbonate de calcium (Hubercal® 150, commercialisé par Huber®)	30,00	15,00
Total	200,00	100,00

Tableau 3

La désagrégation a été mesurée selon le test décrit au paragraphe 2.9.1 de la Pharmacopée Européenne, à l'aide d'un appareil de type Sotax DT3. Le test a été réalisé sans disque. Le résultat obtenu est de 14 s.

Exemple 3

Comprimés orodispersibles de zolpidem tartrate, dosage 2,5 mg

La fabrication des comprimés orodispersibles de zolpidem tartrate dosés à 2,5 mg suit le même procédé de fabrication que celui décrit en exemple 1.

5 La composition est détaillée dans le tableau 4 ci-dessous.

Composition	Formule unitaire (mg)	Formule centésimale (%)
zolpidem tartrate	2,50	1,67
Silice colloïdale anhydre (Aerosil® 200, commercialisé par Evonik Degussa GmBh®)	0,05	0,03
Copolymère amino-méthacrylate (Eudragit® EPO, commercialisé par Evonik Degussa GmBh®)	3,47	2,32
Laurylsulfate de sodium (commercialisé par Cognis®)	0,34	0,23
Acide stéarique (Acide stéarique 2236®, commercialisé par Mallinckrodt Baker®)	0,52	0,34
Silice colloïdale hydratée (Syloid® FP 244, commercialisé par GRACE Davison®)	1,20	0,80
Mannitol (Pearlitol® 160C, commercialisé par Roquette® et/ou Parteck M200, commercialisé par Merck®)	50,40	33,6
Polyvinylpyrrolidone réticulée (Kollidon® CL, commercialisé par ISP®)	15,00	10,00
Aspartame (commercialisé par Ajinomoto sweeteners Europe SAS)	2,25	1,50
Sodium stéarylfumarate (Pruv®, commercialisé par JRS Pharma®)	2,25	1,50
Dioxyde de titane (Titanium Dioxide 3328®, commercialisé par Cognis®)	30,00	15,00
Cellulose microcristalline (Avicel® PH 101, commercialisé par FMC Biopolymer®)	15,00	10,00
Béhénate de glycérol (Compritol 888 ATO®, commercialisé par Gattefossé®)	4,50	3,00
Carbonate de calcium (Hubercal® 150, commercialisé par Huber®)	22,5	15,00
Total	150,00	100,00

Tableau 4

La désagrégation a été mesurée selon le test décrit au paragraphe 2.9.1 de la Pharmacopée Européenne, à l'aide d'un appareil de type Sotax DT3. Le test a été réalisé sans disque. Le résultat obtenu est de 14 s.

- 5 Les comprimés selon les exemples 1-3 présentent des courbes de dissolution dans un milieu HCl 0,01N (900ml - palette à 50 tpm-tour par minute) comparables aux comprimés à libération immédiate avec les noms commerciaux Myslee® 5mg ou 10 mg et Stilnox® 10 mg.

REVENDICATIONS

- 5 1. Comprimé pharmaceutique orodispersible, caractérisé en ce qu'il comprend du zolpidem ou un de sels pharmaceutiquement acceptables, au moins un agent délitant, au moins un agent soluble de type polyol et des composants qui, si le comprimé est introduit dans une boisson aqueuse éventuellement alcoolisée, génèrent des moyens visuels correspondant à une opacification de la boisson et à au moins un autre moyen visuel choisi parmi
10 l'effervescence, la formation de particules insolubles, la flottaison de la composition et une combinaison de ces moyens visuels, les composants générant ladite opacification de la boisson comprenant des particules de dioxyde de titane.
- 15 2. Comprimé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les composants générant l'opacification de la boisson consistent en des particules de dioxyde de titane.
3. Comprimé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il comprend au moins 20 mg, de préférence au moins 25mg, de particules de dioxyde de titane.
- 20 4. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il contient au moins un générateur d'effervescence.
- 25 5. Comprimé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le générateur d'effervescence est constitué uniquement par un générateur de dioxyde de carbone, de préférence choisi parmi un carbonate ou un bicarbonate d'un métal alcalin, d'un alcalino-terreux ou d'un acide aminé tel que le carbonate de calcium, le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, le carbonate de potassium, le carbonate de L-lysine, le carbonate d'arginine, le sesquicarbonate de sodium, et leur mélange, avantageusement le générateur de dioxyde de carbone est le carbonate de calcium.
- 30 6. Comprimé selon l'un quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'elle comprend en outre un excipient lipophile choisi parmi les

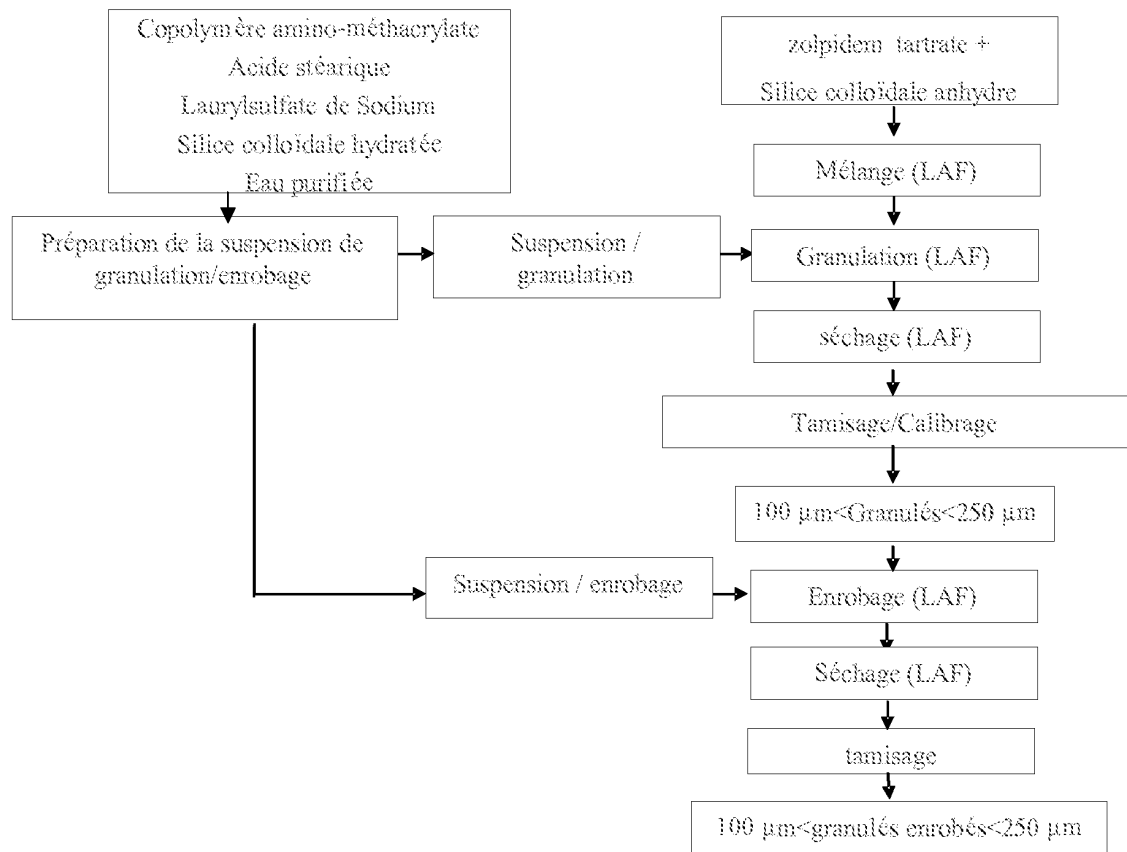
- 5 stéarates, palmitostéarates et béhénates de glycérol ; les huiles végétales hydrogénées et leurs dérivés ; les cires végétales et animales et leurs dérivés ; les huiles de ricin hydrogénées et leurs dérivés ; et les esters et alcools cétyliques ; de préférence l'excipient lipophile est le béhénate de glycérol.
- 10 7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'agent délitant est choisi parmi le carboxyméthylamidon sodique, la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée et la polyvinylpyrrolidone réticulée, et plus avantageusement la polyvinylpyrrolidone réticulée.
8. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité de l'agent délitant varie de 2 à 15%, de préférence de 4 à 12%, en poids par rapport au poids total du comprimé.
- 15 9. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'agent soluble de type polyol est choisi parmi le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le maltitol, et leur mélange.
- 20 10. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité de l'agent soluble de type polyol est comprise entre 20 et 40%, de préférence entre 30 et 36%, en poids par rapport au poids total du comprimé.
11. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le zolpidem est enrobé par un agent d'enrobage à base d'un polymère soluble à pH 5 ou moins et perméable à un pH au dessus de 5.
- 25 12. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins un excipient hydrophile, de préférence choisi parmi les dérivés de cellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, carboxyméthylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique ; les gommes végétales et leurs dérivés ; les dérivés de l'acide alginique ; les
- 30 polyéthylèneglycols et leurs dérivés ; les amidons et leurs dérivés ; les

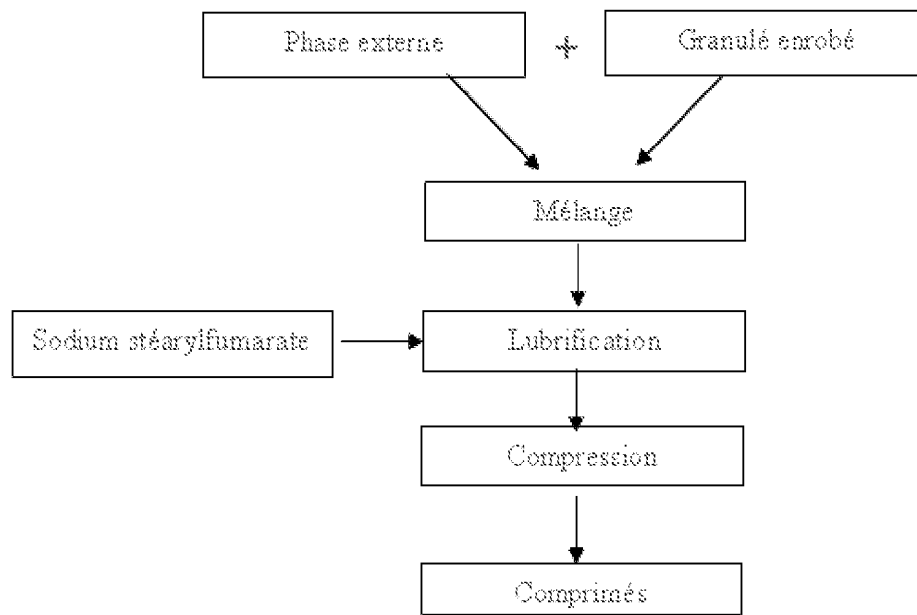
silices et leurs dérivés ; les polyméthacrylates et les copolymères des acides acrylique et méthacrylique.

- 5 13. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que le zolpidem est sous forme de granulés, de préférence avec diamètre moyen de particules compris entre 100 et 300 μm , avantageusement entre 100 et 250 μm .
- 10 14. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il comprend (1) une phase interne comprenant des granulés enrobés à base de zolpidem et un agent d'enrobage à base d'un polymère soluble à pH 5 ou moins et perméable à un pH au dessus de 5, (2) une phase externe comprenant au moins un agent délitant, au moins un agent soluble de type polyol, des composants qui, si le comprimé est introduit dans une boisson aqueuse éventuellement alcoolisée, génèrent des moyens visuels correspondant à une opacification de la boisson et à au moins un autre
- 15 moyen visuel choisi parmi l'effervescence du comprimé, la flottaison du comprimé, la formation de particules insolubles et la combinaison de ces moyens visuels, les composants générant ladite opacification de la boisson étant des particules de dioxyde de titane.
- 20 15. Comprimé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la phase interne comprend des granulés de zolpidem enrobés d'un copolymère amino-méthacrylate.
16. Comprimé selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisé en ce que l'agent délitant est la polyvinylpyrrolidone réticulée.
- 25 17. Comprimé selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisé en ce que l'agent soluble de type polyol est le mannitol.
18. Comprimé selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisé en ce que la phase externe comprend des particules de dioxyde de titane, un agent générateur de dioxyde de carbone, et au moins un excipient lipophile.
- 30 19. Comprimé selon la revendication 18, caractérisé en ce que la phase externe comprend des particules de dioxyde de titane, du carbonate de

calcium et du béhénate de gly  rol, et est de préférence dépourvu de composé acide pharmaceutiquement acceptable.

- 5 20. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend de 1 à 5% en poids de zolpidem, comme par exemple 2,5 ; 5 ou 10 mg par comprimé, au moins 20 mg, de préférence au moins 25 mg, de particules de dioxyde de titane par comprimé, de 2 à 15%, de préférence de 4 à 12%, d'agent délitant, et de 20 à 40%, de préférence de 30 à 36%, d'agent soluble de type polyol, les pourcentages étant exprimés par rapport au poids total du comprimé.
- 10 21. Comprimé selon la revendication 20, caractérisé en ce qu'il comprend en outre de 10 à 25 % en poids, de préférence de 15 à 20%, de générateur d'effervescence, de 1 à 15%, de préférence de 1 à 6%, d'excipients lipophiles.
- 15 22. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le sel de zolpidem est l'h  mitartrate de zolpidem.
23. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation par voie orale dans une méthode de traitement de l'insomnie, en particulier de l'insomnie occasionnelle, transitoire ou chronique.

**Figure 1**

**Figure 2**



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 744367
FR 1060654

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	FR 2 787 715 A1 (SYNTHELABO [FR]) 30 juin 2000 (2000-06-30) * page 1 *	1-23	A61K9/46 A61K31/437 A61K33/10 A61K33/00 A61P25/20
A	US 2010/204259 A1 (TYGESEN PETER HOLM [DK] ET AL) 12 août 2010 (2010-08-12) * le document en entier *	1-23	
A	WO 2009/071219 A2 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; LAICH TOBIAS [DE]; STEENPASS THOMAS [DE]) 11 juin 2009 (2009-06-11) * page 1 - page 7 *	1-23	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
24 août 2011		Kling, Isabelle	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1060654 FA 744367**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **24-08-2011**

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

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2787715	A1	30-06-2000	AU 1663900 A	31-07-2000
			CO 5150153 A1	29-04-2002
			EP 1140011 A1	10-10-2001
			WO 0038649 A1	06-07-2000

US 2010204259	A1	12-08-2010	WO 2010089132 A1	12-08-2010

WO 2009071219	A2	11-06-2009	CN 101888834 A	17-11-2010
			EP 2231126 A2	29-09-2010
			JP 2011506279 A	03-03-2011
			KR 20100096140 A	01-09-2010
