

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
7 janvier 2010 (07.01.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/001063 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/051293
- (22) Date de dépôt international :
2 juillet 2009 (02.07.2009)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
08 54584 4 juillet 2008 (04.07.2008) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
ROQUETTE FRERES [FR/FR]; F-62136 Lestrem (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BOIT, Baptiste** [FR/FR]; 965, rue du Rouge Manchon, F-62136 Lestrem (FR). **LEFEVRE, Philippe** [FR/FR]; 3600, rue de Merville, F-59660 Haverskerque (FR). **PASSE, Damien** [FR/FR]; 82, rue Saint Albin, F-59500 Douai (FR).
- (74) Mandataires : **BOULINGUIEZ, Didier** et al.; Cabinet PLASSERAUD, 52 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (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, 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))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(54) Title : ORODISPERSIBLE MANNITOL

(54) Titre : MANNITOL ORODISPERSIBLE

(57) Abstract : The subject of the invention is coagglomerates of mannitol, the laser volume-average diameter D_{4,3} of which is between 1 and 200 µm, and of granular starch, characterized in that they have a disintegration behaviour determined according to a test A such that the relaxation time measured is between 30 and 100 seconds and the swelling force is between 0.8 and 3.0 N.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet des Coagglomérats de mannitol, dont le diamètre moyen volumique laser D_{4,3} est compris entre 1 et 200 µm, et d'amidon granulaire caractérisés en ce qu'ils présentent un comportement au délitement déterminé selon un test A tel que le temps de relaxation mesuré soit compris entre 30 et 100 secondes et la force de gonflement soit comprise entre 0,8 et 3,0 N.



WO 2010/001063 A1

MANNITOL ORODISPERSIBLE

La présente invention a pour objet un coagglomérat de
5 mannitol de fine granulométrie et d'amidon granulaire
orodispersible, ainsi que le procédé permettant d'obtenir ce
coagglomérat.

L'industrie pharmaceutique est consommatrice de tonnages
importants d'amidon et de mannitol. Ceux-ci sont notamment
10 utilisés en tant qu'excipients dans les formes sèches que sont
par exemple les poudres de remplissage des gélules, les poudres
pour sachet à disperser ou à dissoudre extemporanément dans
l'eau, les formes solides orales et les comprimés.

La dernière décennie a vu la généralisation de
15 formulations pharmaceutiques nomades, médicaments qu'il est
possible d'emporter en permanence et de consommer en tout lieu.

Ces formulations pharmaceutiques nomades existent plus
particulièrement sous forme orodispersible ou à dissolution
rapide et ont la particularité de se dissoudre, de fondre ou de
20 se désintégrer dans la bouche en quelques secondes en absence
d'eau et de mastication.

Elles sont classiquement fabriquées selon différentes
technologies à partir de différentes compositions et sont
principalement commercialisées sous forme de comprimés, sous
25 forme lyophilisée et plus récemment sous la forme de film (dit
« *strip* »).

Parmi les différentes technologies, on trouve
principalement :

- la lyophilisation
- 30 - le moulage (compression - moulage à chaud -
procédé dit « *flash-heat* »),
- la compression directe
- la sublimation

Ces formulations ont beaucoup évolué ces dernières
35 années car les fabricants de formes orodispersibles cherchent
constamment à améliorer le goût, la sensation organoleptique,
le temps de désintégration en bouche, la dissolution, la
stabilité, la dureté, la friabilité...

Ces modifications sont cependant apportées principalement par l'ajout d'ingrédients multiples :

- par addition d'ingrédients base sucres et polyols (excipients de compression directe, édulcorants, agents de charge),
- par addition d'agents possédant un grand pouvoir désintégrant, appelés communément « agents super désintégrants » et/ou par addition d'agents effervescents,
- par addition d'agents tensio-actifs et/ou activateurs de salivation.

Dans le domaine des comprimés orodispersibles, les caractères les plus importants pour l'évaluation des excipients sous forme poudre et de la formulation issue du mélange de ces poudres, sont :

- l'aptitude à l'écoulement dans les appareils de fabrication : alimentation régulière de la chambre de compression (i.e. la matrice) à partir de la trémie,
- la résistance à l'abrasion (ou non-friabilité) et
- la cohésion après compactage des particules qui conditionne la dureté des comprimés.

Les comprimés produits doivent être cependant suffisamment durs pour résister à la casse mais en même temps avoir de bonnes propriétés de désintégration.

Parmi les excipients les plus couramment rencontrés pour la préparation de comprimés orodispersibles, on peut citer notamment :

- le mannitol, le sorbitol, l'érythritol, le maltitol, l'isomalt et le palatinol,
- la cellulose, l'amidon,
- le lactose, le saccharose, le glucose, le fructose, le maltose, le tréhalose et le palatinose,

La cellulose microcristalline remplit toutes les conditions attendues d'un excipient de compression directe, mais elle reste difficile à produire et relativement onéreuse.

Elle présente en outre l'inconvénient de provoquer une diminution de la dureté des comprimés consécutivement à une reprise en eau au cours du stockage. De plus, elle procure une

sensation très désagréable en bouche, sensation d'étouffement liée à un assèchement trop rapide des muqueuses.

L'amidon possède de bonnes propriétés désintégrantantes du fait de son pouvoir gonflant dans l'eau, mais contrairement aux
5 super désintégrants, il doit pour cela être incorporé en quantité élevée, généralement supérieure à 15 % de la formulation finale.

L'amidon peut également servir de diluant et même, à faible concentration, d'agent favorisant l'écoulement, voire de
10 liant lorsqu'on lui fait subir une cuisson préalable.

Par contre, il présente du fait de la faible taille de ses particules et de sa faible densité, l'inconvénient de ne pas s'écouler. L'élasticité importante de ses granules lui confère une piètre comprimabilité qui ne permet pas la
15 fabrication de comprimés de dureté satisfaisante.

Le lactose est un diluant très employé dans la technologie des comprimés. Il se présente sous deux formes principales : cristallisé ou atomisé.

Afin d'améliorer ses propriétés en compression, le
20 lactose a été modifié par atomisation et agglomération.

Le lactose atomisé est hautement compressible, et la sphéricité de ses particules lui confère des propriétés d'écoulement satisfaisantes, mais il est moins stable et sa durée de conservation est plus courte que celle du lactose
25 cristallisé.

Il ne possède en outre pas de propriétés désintégrantantes.

Les comprimés fabriqués à partir de lactose atomisé développent au stockage une coloration jaunâtre plus intense que celle développée par le lactose cristallisé monohydraté.

30 Le lactose aggloméré est une poudre stable qui s'écoule bien, mais moins compressible que le lactose atomisé.

La comprimabilité du lactose reste insuffisante et a pu être améliorée en lui ajoutant un excipient liant ou diluant possédant une comprimabilité meilleure comme une cellulose
35 microcristalline.

Les celluloses microcristallines ont cependant les inconvénients d'un prix élevé, d'une sensation très désagréable en bouche (comme déjà évoqué plus haut), et celui d'une baisse

de la dureté des comprimés formés consécutivement à une prise d'humidité.

La société Demanderesse a quant à elle proposé dans son brevet EP 1.175.899 une composition de granules d'amidon et de lactose, possédant une friabilité réduite, un écoulement performant, une bonne comprimabilité et des propriétés désintégrantantes satisfaisantes, tout en étant peu hygroscopique.

Pour obtenir de tels granules, la société Demanderesse avait constaté qu'il convenait d'employer un mélange de lactose et d'amidon granulaire et de modifier ses caractéristiques physiques en employant un procédé approprié de telle sorte que l'on obtienne simultanément une friabilité modérée, une comprimabilité satisfaisante, un écoulement performant, tout en conservant des propriétés désintégrantantes

Dans le domaine de l'utilisation des polyols, en ce qui concerne le domaine auquel on s'intéressera spécifiquement dans la présente invention, à savoir les excipients pharmaceutiques et les édulcorants massiques utilisés dans l'industrie alimentaire, aucune solution satisfaisante n'a encore été réellement proposée.

Plusieurs polyols pulvérulents sont d'usage courant. Il s'agit du sorbitol, du xylitol mais surtout du mannitol.

En effet le mannitol, en raison de la faible hygroscopicité de sa forme cristalline, pourrait constituer un excellent excipient, notamment pour sa stabilité vis-à-vis des actifs.

Le mannitol est parmi les excipients solubles, celui qui confère la plus grande stabilité aux formes solides médicamenteuses, de par sa très grande inertie chimique vis-à-vis des principes actifs et son absence d'absorption d'eau.

Malheureusement, le produit obtenu par cristallisation dans l'eau à partir d'une solution sursaturée, présente toujours une friabilité excessive.

De plus, les propriétés d'écoulement déjà médiocres du mannitol cristallisé dans l'eau en raison de la structure orthorhombique de ses cristaux, deviennent particulièrement mauvaises lorsque celui-ci renferme de fines particules.

Ceci nuit en particulier au remplissage et à la vidange des trémies et goulottes d'alimentation des dispositifs mis en œuvre.

De nombreuses solutions ont été proposées pour tenter de
5 remédier à ces difficultés, mais sans pour autant donner complète satisfaction.

Dans le domaine de la fabrication de composés orodispersibles par atomisation ou par compression directe, on peut citer par exemple :

10 - la demande de brevet internationale WO 98/52541 qui décrit des comprimés à mâcher à dissolution rapide fabriqués à partir de granules de faible densité obtenus soit par atomisation, soit par compactage d'ingrédients de faible densité tels que des glucides hydrosolubles (tel le mannitol),
15 mais nécessite l'addition de sels de métaux alcalino-terreux (carbonate de calcium, de magnésium entre autres),

- le brevet EP 743.850, qui utilise la technique d'atomisation pour produire des comprimés à dissolution rapide.

Mais ces comprimés sont produits par atomisation d'un
20 mélange de gélatine hydrolysée, de gélatine non hydrolysée, de mannitol comme agent de charge (60 à 96 %), une poudre poreuse particulière qui sert de matrice de support particulière pour un ou plusieurs actifs pharmaceutiques.

Outre l'emploi de gélatine, d'autres ingrédients peuvent
25 être ajoutés tels des agents désintégrants,

- la demande de brevet internationale WO 93/01805 qui couvre des comprimés multi-particulaires se désintégrant en moins de 60 secondes comprenant une substance active, mais qui doit comprendre au moins un agent super désintégrant (Carboxy
30 méthyl cellulose ou Poly Vinyl Pyrrolidone réticulées) et au moins un agent gonflant (amidon, amidon modifié ou cellulose microcristalline) et éventuellement un sucre de compression directe.

La substance active est multi-particulaire et se
35 présente sous la forme de microcristaux enrobés ou de microgranules enrobés.

- la demande de brevet internationale WO 02/69934, qui décrit une préparation à désintégration rapide préparée à

partir du mélange d'un actif et d'une poudre pulvérulente (mannitol, xylitol, sorbitol, érythritol) dont les particules ont un diamètre moyen compris entre 5 et 150 µm.

La poudre pulvérulente est préparée par atomisation mais
5 doit contenir également un agent super désintégrant.

- la demande de brevet WO 00/47233 qui couvre une
préparation pour comprimés comprenant le mélange physique d'un
principe actif, un amidon, un excipient soluble dans l'eau
choisi parmi le mannitol et le lactose, auxquels il faut
10 pourtant ajouter un ou plusieurs lubrifiants choisis parmi le
stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, le
stéarylfumarate de sodium et l'anhydride silicique léger.

- la demande de brevet internationale WO 03/51338 qui
porte sur des comprimés orodispersibles préparés par
15 compression directe qui se désintègrent en moins de 60
secondes. Mais il s'agit d'un co-atomisat ou d'un co-granulat
de mannitol et de sorbitol avec des ingrédients tels qu'un
actif et un super désintégrant.

- la demande de brevet internationale WO 03/103629 qui
20 décrit des comprimés se désintégrant en moins de 30 secondes
comprenant à côté du mannitol atomisé, un principe actif, de la
cellulose microcristalline comme super désintégrant, mais aussi
du croscarmellose sodique (comme agent absorbant insoluble) et
un agent lubrifiant.

25 Dans les demandes de brevet précédentes, il résulte que
le mannitol, qui est l'excipient indispensable pour éviter les
reprises en eau des comprimés et l'instabilité qui en découle,
doit souvent être incorporé avec des super désintégrants qui
sont au contraire des excipients extrêmement avides en eau, ce
30 qui conduit ainsi à l'inverse de ce qui est recherché.

L'invention a donc pour but de remédier à ces
inconvenients et la société Demanderesse a eu le mérite de
trouver, après de nombreux travaux, que ce but pouvait être
atteint dès lors que l'on utilise des coagglomérats à base
35 d'amidon granulaire et de mannitol de fine granulométrie.

Par amidon granulaire, on entend les amidons natifs de
toutes origines, naturels ou hybrides, de type granulaire, et

tous les amidons modifiés chimiquement ayant gardé une forme granulaire.

On utilisera de préférence un amidon de maïs blanc tel que celui commercialisé par la société Demanderesse sous
5 l'appellation « amidon extra-blanc » qui permet d'obtenir des granules d'une blancheur tout à fait satisfaisante.

Par mannitol de fine granulométrie, on entend un mannitol cristallisé dans l'eau dont le diamètre moyen volumique laser D4,3 est compris entre 1 et 200 μm .

10 De préférence, le diamètre moyen est compris entre 5 et 100 μm , plus préférentiellement encore compris entre 20 et 50 μm .

L'invention a donc pour objet des coagglomérats de mannitol, dont le diamètre moyen volumique laser D4,3 est
15 compris entre 1 et 200 μm , et d'amidon granulaire.

L'invention a également pour objet des coagglomérats de mannitol, dont le diamètre moyen volumique laser D4,3 est compris entre 1 et 200 μm , et d'amidon granulaire caractérisés en ce qu'ils permettent la préparation, par compression
20 directe, de comprimés orodispersibles présentant de remarquables propriétés tant en termes de dureté que d'aptitude à se désintégrer rapidement en bouche.

Au sens de l'invention, on entend par « comprimés orodispersibles », des comprimés qui lorsque placés dans la
25 bouche, se désagrègent totalement en moins de 1 minute 30 secondes.

L'invention a ainsi pour objet l'utilisation des coagglomérats de mannitol, dont le diamètre moyen volumique laser D4,3 est compris entre 1 et 200 μm , et d'amidon
30 granulaire, à la fois comme agent liant et comme agent désintégrant pour la préparation de comprimés orodispersibles.

L'invention a enfin pour objet des comprimés orodispersibles caractérisés en ce que l'agent liant et désintégrant est constitué par des coagglomérats de mannitol,
35 dont le diamètre moyen volumique laser D4,3 est compris entre 1 et 200 μm , et d'amidon granulaire.

L'invention a plus particulièrement pour objet des coagglomérats de mannitol, dont le diamètre moyen volumique

laser D4,3 est compris entre 1 et 200 μm , et d'amidon granulaire caractérisés en ce qu'ils présentent un comportement au délitement déterminé selon un test A tel que le temps de relaxation mesuré soit compris entre 30 et 100 secondes et la
5 force de gonflement soit comprise entre 0.8 et 3 N.

Ce test A consiste à fabriquer à partir des coagglomérats conformes à l'invention des comprimés d'un diamètre de 16 mm et d'une épaisseur de 4 mm.

Pour ce test A, on mélange 98 % de coagglomérats selon
10 l'invention et 2 % de stéarate de magnésium pendant 5 minutes en utilisant un mélangeur épicycloïdal TURBULA T2C (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, CH-4005 Basel).

Le mélange est comprimé sur une presse alternative instrumentée, FETTE EXACTA 21 (FETTE GMBH, D621493
15 Schwarzenbek), équipée de poinçons plats de diamètre 16 mm.

La presse est réglée de manière à produire des comprimés de 1 g (i.e. 1000 mg +/- 20 mg) et de dureté comprise entre 100 N et 110 N.

Le comprimé est ensuite placé dans un réceptacle creux
20 de diamètre interne 24 mm.

Une force initiale de 3 N est appliquée sur le comprimé au moyen du poinçon cylindrique de diamètre 5 mm d'une machine universelle de traction-compression INSTRON 4502 (USA, Canton-
MA).

25 2 ml d'eau de source à la température de 20°C sont amenées au fond du réceptacle supportant le comprimé, au contact dudit comprimé, à l'aide d'une pipette de précision.

L'évolution de la force appliquée est suivie pendant 200 secondes.

30 Les deux paramètres plus particulièrement déterminées sont les suivants :

- le temps de relaxation (exprimé en seconde) = désagrégation du comprimé, correspond au temps nécessaire pour que la force initiale de 3 N chute de moitié,
- 35 - le gonflement (exprimé en N), caractérisé par l'augmentation immédiate de la force initiale liée à une prise de volume du comprimé lors de l'introduction de l'eau, est

calculé comme la force maximale atteinte minorée de la force initialement appliquée.

Les valeurs représentent la moyenne calculée sur 3 essais réalisés pour chacun des coagglomérats conformes à l'invention testés.

Les coagglomérats conformes à l'invention présentent selon ce test A un comportement au délitement tel que le temps de relaxation mesuré est compris entre 30 et 100 secondes et la force de gonflement est comprise entre 0,8 et 3 N.

Les coagglomérats selon l'invention sont caractérisés également par une viscosité, mesurée selon un test B, d'une valeur comprise entre 2,0 et 10,0 mPa.s lorsque placés en suspension dans de l'eau à une concentration de 42,8 % en poids.

Le test B consiste à suivre à une température de 20°C l'évolution de la viscosité de suspensions dans l'eau de coagglomérats de mannitol et d'amidon conformes à l'invention, pendant une durée de 15 minutes, au moyen du rhéomètre PHYSICA MCR301 (ANTON PAAR).

Les suspensions sont préparées à une concentration de 42,8 % (15 g de coagglomérats de mannitol et d'amidon dans 20 g d'eau déminéralisée).

Les coagglomérats conformes à l'invention présentent selon ce test B une viscosité d'une valeur comprise entre 2,0 et 10,0 mPa.s lorsque placés en suspension dans de l'eau à une concentration de 42,8 % en poids.

Les coagglomérats selon l'invention sont caractérisés par leur comportement en compression, déterminé selon un test C.

Le test C consiste à mesurer la force de compression nécessaire pour réaliser des comprimés de dureté comprise entre N et 110 N.

Pour ce test C, on mélange 98 % de coagglomérats selon l'invention et 2 % de stéarate de magnésium pendant 5 minutes en utilisant un mélangeur épicycloïdal TURBULA T2C (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, CH-4005 Basel).

Le mélange ainsi obtenu est comprimé sur une presse alternative instrumentée, FETTE EXACTA 21 (FETTE GMBH, D621493 Schwarzenbek), équipée de poinçons plats de diamètre 16 mm.

La presse est réglée de manière à produire des comprimés
5 de 1 g (i.e. 1000 mg +/- 20 mg) et de dureté comprise entre 100 N et 110 N.

La dureté des comprimés est mesurée sur un duromètre ERWEKA TBH30 GMD (ERWEKA GMBH D63150 Heusenstamm).

Les coagglomérats conformes à l'invention présentent
10 selon ce test C un comportement en compression tel que la force de compression nécessaire pour obtenir les dits comprimés de dureté comprise entre 100 N et 110 N est inférieure à 40 kN.

Les coagglomérats selon l'invention sont également caractérisés en ce que le ratio mannitol/amidon est compris
15 entre 90/10 et 50/50.

Au-delà de 90% de mannitol ou en deçà de 50 % de mannitol, par rapport à l'amidon contenu dans les coagglomérats, la société Demanderesse a constaté que lesdits coagglomérats ne possédaient pas de propriétés désintégrant
20 satisfaisantes.

De préférence, on choisira un ratio de mannitol et d'amidon compris entre 80/20 et 65/35.

Les coagglomérats de mannitol, dont le diamètre moyen volumique laser D4,3 est compris entre 1 et 200 µm, et d'amidon granulaire selon l'invention sont caractérisés en ce que le
25 mannitol est de forme cristalline bêta.

Le mannitol est commercialisé sous trois formes cristallines : alpha, bêta et delta.

La société Demanderesse a en effet trouvé que les
30 coagglomérats de mannitol, dont le diamètre moyen volumique laser D4,3 est compris entre 1 et 200 µm, et d'amidon granulaire, lorsque le mannitol se présente sous une forme cristalline alpha ou delta, se désagrègent de l'ordre de quatre fois plus lentement en bouche que ceux contenant un mannitol de
35 forme cristalline bêta.

La société Demanderesse a trouvé que le mannitol de forme cristalline alpha ou delta, mis en présence d'une faible

quantité d'eau, comme c'est le cas dans la cavité buccale, se dissolvait puis recristallisait sous forme bêta.

Or, cette recristallisation est néfaste à l'aptitude à la désintégration recherchée.

5 Les coagglomérats selon l'invention présentent un diamètre moyen volumique laser D_{4,3} compris entre 60 et 500 µm, de préférence compris entre 100 et 250 µm.

Les valeurs de répartition granulométrique sont déterminées sur un granulomètre à diffraction LASER type LS 13-
10 320 de la société BECKMAN-COULTER, équipé de son module de dispersion poudre (voie sèche), en suivant le manuel technique et les spécifications du constructeur.

Les conditions opératoires de vitesse de vis sous trémie et d'intensité de vibration de la goulotte de dispersion sont
15 déterminées de manière à ce que la concentration optique soit comprise entre 4 % et 12 %, idéalement 8 %.

La gamme de mesure du granulomètre à diffraction LASER type LS 13-320 est de 0,04 µm à 2.000 µm. Les résultats sont calculés en % volumique, et exprimés en µm.

20 La courbe de distribution granulométrique permet également de déterminer la valeur du diamètre moyen volumique (moyenne arithmétique) D_{4,3}.

Les coagglomérats selon l'invention permettent de réaliser des comprimés qui se désintègrent en bouche, selon un
25 test D, en moins de 60 secondes, de préférence en moins de 40 secondes.

Le test D consiste à réaliser avec un panel de personnes entraînées un test de désagrégation *in vivo*. Le panel est constitué de 5 personnes. Chaque personne boit un verre d'eau
30 d'au moins 125 ml et puis attend 30 secondes avant de placer un comprimé sur la langue.

Durant toute la période de désagrégation, la bouche doit rester fermée et la langue n'effectuer que de petits mouvements.

35 Le temps de désagrégation correspond à la durée entre le moment où le comprimé est placé dans la bouche et le moment où le comprimé n'a plus de cohésion, i.e. il ne reste au mieux qu'une suspension de granules ou de poudre dans la bouche.

Les 5 personnes du panel testent trois fois chaque comprimé. La valeur retenue pour ce test est la moyenne de ces 15 temps de désagrégation ainsi mesurés.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les
5 coagglomérats comprennent du mannitol et de l'amidon et peuvent de plus contenir tout additif approprié dès lors qu'il ne nuise pas aux propriétés recherchées des granules finaux, comme notamment des arômes, des colorants, des agents stabilisants, des liants, des lubrifiants, des conservateurs.

10 Il peut s'agir également de principes actifs pharmaceutiques ou phytosanitaires, de détergents.

Les coagglomérats conformes à l'invention

Les coagglomérats conformes à l'invention possédant les caractéristiques mentionnées ci-dessus sont susceptibles d'être
15 obtenus tout particulièrement selon un procédé qui comprend une étape d'atomisation d'une suspension de cristaux de mannitol et d'amidon.

Ce but n'avait pas été atteint jusqu'alors au moyen des procédés connus de l'homme du métier, et applicables à la fois
20 au mannitol et à l'amidon. Ce dernier présente en effet l'inconvénient, lorsque l'on utilise des procédés thermiques en milieu aqueux, de cuire et de perdre ainsi son caractère granulaire et donc désintégrant.

De manière préférentielle, on peut procéder selon les
25 étapes suivantes :

a) préparer à une température comprise entre 15 et 25°C une suspension de cristaux de mannitol et d'amidon granulaire dans laquelle :

- les cristaux de mannitol présentent un diamètre moyen
30 volumique laser $D_{4,3}$ compris entre 1 et 200 μm , de préférence compris entre 5 et 100 μm , plus préférentiellement encore compris entre 20 et 50 μm ,

- le ratio mannitol/amidon est compris entre 90/10 et 50/50, et de préférence entre 80/20 et 65/35,

35 - la matière sèche est comprise entre 40 et 60 % en poids sec,

b) maintenir ladite suspension de cristaux de mannitol et d'amidon à la température comprise entre 15 et 25°C,

c) atomiser ladite suspension dans une tour d'atomisation de type MSD équipée d'une buse d'atomisation haute pression avec recyclage des fines particules en tête de tour,

5 d) récupérer les coagglomérats de mannitol et d'amidon ainsi obtenus.

La première étape consiste donc à préparer à une température comprise entre 15 et 25°C une suspension de cristaux de mannitol et d'amidon dans laquelle :

10 - les cristaux de mannitol présentent un diamètre moyen volumique laser D_{4,3} compris entre 1 et 200 µm, de préférence compris entre 5 et 100 µm, plus préférentiellement encore compris entre 20 et 50 µm,

- le ratio mannitol/amidon est compris entre 90/10 et 15 50/50, et de préférence entre 80/20 et 65/35,

- la matière sèche est comprise entre 40 et 60 % en poids sec.

Il est particulièrement avantageux, dans le procédé conforme à l'invention, de disposer dans la suspension de 20 mannitol et d'amidon, d'une teneur élevée en cristaux de mannitol.

On choisit d'utiliser un mannitol cristallin de fine granulométrie, i.e. présentant un diamètre moyen volumique laser D_{4,3} compris entre 1 et 200 µm, de préférence compris 25 entre 5 et 100 µm, plus préférentiellement encore compris entre 20 et 50 µm, car la société Demanderesse a trouvé que des cristaux de mannitol orthorhombique de taille supérieure à 200 µm, diminuent l'homogénéité des coagglomérats et en conséquence la cohésion des comprimés.

30 Par ailleurs, un mannitol cristallin de granulométrie inférieure à 1 µm ne peut être utilisé efficacement pour la préparation des coagglomérats de mannitol et d'amidon granulaire conformes à l'invention.

Le mannitol étant peu soluble dans l'eau (concentration 35 maximale de 18 g/l à 20 °C), il est alors choisi de préparer à une température comprise entre 15 et 25°C (par exemple 20°C), une suspension de mannitol et d'amidon d'une matière sèche comprise entre 40 et 60 % (par exemple 50 %).

La teneur en amidon est également un paramètre important, ainsi que son rapport au mannitol.

Il est alors choisi un ratio mannitol/amidon compris entre 90/10 et 50/50, et de préférence entre 80/20 et 65/35.

5 La deuxième étape consiste à maintenir ladite suspension de cristaux de mannitol et d'amidon à la température comprise entre 15 et 25°C.

Le maintien à cette température permet de stabiliser le contenu de cristaux de mannitol dans la suspension.

10 Comme il sera exemplifié ci-après, d'excellents résultats sont obtenus lorsque environ 65 % du mannitol est sous forme de cristaux.

La troisième étape consiste alors à atomiser ladite suspension dans une tour d'atomisation de type MSD (i.e. Multi Stage Dryer) équipée d'une buse d'atomisation haute pression avec recyclage des fines particules en tête de tour.

Comme il sera exemplifié ci-après la société Demanderesse recommande d'utiliser une tour de type MSD 20 commercialisée par la société NIRO.

20 La buse d'injection est choisie de manière à obtenir une pression comprise entre 20 et 50 bars, de préférence de l'ordre de 30 bars, pour un débit compris entre 100 et 150 l/h, de préférence de l'ordre de 120 l/h.

La température des airs d'entrée sont réglées de la manière suivante :

- pour l'air d'entrée en amont de la tête de tour : température comprise entre 150 et 180°C, de préférence 155°C,
- pour le lit fluidisé statique : température comprise entre 50 et 120°C, de préférence 84°C,
- 30 - pour le lit fluidisé vibré : température de l'ordre de 20°C.

La température de sortie est alors comprise entre 55 et 80°C, de préférence de l'ordre de 60°C.

35 Les coagglomérats selon l'invention sont enfin récupérés en sortie de tour d'atomisation.

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples qui suivent, lesquels se veulent illustratifs et non limitatifs.

Exemple 1 : Préparation de coagglomérats selon l'invention

5 On prépare par atomisation selon l'invention différentes compositions de coagglomérats consistant en mannitol et en amidon à des ratios respectivement de 90/10, 85/15, 80/20, 65/35 et 50/50.

10 On utilise du mannitol cristallisé de fine granulométrie, commercialisé par la société Demanderesse sous le nom Mannitol 35 présentant un diamètre moyen volumique laser d'environ 50 µm et de l'amidon de maïs « extra-blanc ».

Les conditions opératoires de fabrication de ces coagglomérats sont figurés dans le tableau 1 suivant.

15

Tableau 1

Coagglomérats Selon l'invention	Rapport mannitol / amidon	Matière sèche (%)	Pression (bars)	Buse (SPRAYING SYSTEM type SK)	Tp air amont (°C)	Tp du lit fluidisé statique (°C)	Tp air de sortie (°C)
« A »	90/10	50	20	52*21	170	84	75
« B »	85/15	52	25	52*21	175	84	70
« C »	80/20	55	30	52*21	155	84	60
« D »	65/35	55	25	52*21	160	84	60
« E »	50/50	57	25	52*21	160	84	65
Témoin mannitol seul	100/0	45	20	52*21	175	84	75

Les caractéristiques des coagglomérats de mannitol et d'amidon selon l'invention sont présentées dans le tableau 2 suivant.

5 Tableau 2

Coagglomérats selon l'invention	Granulométrie laser (D4,3 - μm)	Viscosité à 42,8 % de MS (mPa.s)	Temps de relaxation (s)	Force de gonflement (N)	Force de compression (KN)	Dureté (N)	Désintégration en bouche (s)
« A »	230	3,6	80	2,08	29,3	110	43
« B »	150	3,8	81	0,96	32,1	100	48
« C »	123	3,8	59	2,17	30,4	110	36
« D »	124	2,7	51	2,77	35,6	102	35
« E »	198	2,6	42	2,73	39,6	100	39
Témoin mannitol seul	290	3,3	118	0,12	29,6	110	105

Le comportement des coagglomérats de mannitol selon l'invention est tout à fait satisfaisant en termes de :

- 10 - comportement au délitement et de temps de désintégration en bouche qui traduisent l'aptitude de l'amidon granulaire à agir comme agent désintégrant efficace ;
- 15 - la viscosité à 42,8 % de MS, qui traduit l'homogénéité des coagglomérats remis en suspension, l'amidon ajouté ne modifiant pas le comportement de ladite suspension ;
- la force de compression et la dureté préservées.

20 Les meilleurs résultats sont obtenus pour les coagglomérats dont le rapport mannitol/amidon est de préférence compris entre 80/20 et 65/35.

Exemple 2 : Préparation de coagglomérats selon l'invention

On prépare par atomisation selon l'invention trois
 5 coagglomérats consistant en mannitol et en amidon à un ratio de
 80/20 avec du mannitol cristallisé Mannitol 35 et trois amidons
 granulaires différents, l'amidon de maïs « Extra-blanc », la
 féculé de pomme de terre, et un amidon de maïs waxy réticulé
 phosphate et stabilisé hydroxypropyl, commercialisé par la
 10 société demanderesse sous l'appellation CLEARAM CR 20/10.

Les conditions opératoires de fabrication de ces
 coagglomérats sont figurés dans le tableau 3 suivant.

Tableau 3

Coagglomérats Selon l'invention	Amidon incorporé	Matière sèche (%)	Pression (bars)	Buse (SPRAYING SYSTEM type SK)	Température air amont (°C)	Température du lit fluidisé statique (°C)	Température air de sortie (°C)
« C »	Amidon de maïs Extra- blanc	55	30	52*21	155	84	60
« F »	Féculé de pomme de terre	51	25	52*21	160	84	63
« G »	CLEARAM CR 20 10	50	28	52*21	160	84	60

Les caractéristiques des coagglomérats de mannitol et d'amidon selon l'invention sont présentées dans le tableau 4 suivant.

5 Tableau 4

Coagglomérats selon l'invention	Granulométrie laser (D4,3 - μm)	Viscosité à 42,8 % de MS	Temps de relaxation (s)	Force de gonflement (N)	Force de compression (KN)	Dureté (N)	Désintégration en bouche (s)
« C »	123	3,8	59	2,17	30,4	110	36
« F »	142	2,7	93	2,73	37,6	109	57
« G »	182	2,6	97	1,26	28,5	108	59

10 Le comportement des coagglomérats de mannitol selon l'invention est tout à fait satisfaisant en termes de temps de désintégration en bouche. L'invention est réalisable avec des amidons natifs ou modifiés ayant conservés une forme granulaire.

Exemple 3 : Préparation de coagglomérats selon l'invention

On prépare par atomisation selon l'invention trois
 5 coagglomérats consistant en mannitol et en amidon à un ratio
 respectivement de 80/20 avec de l'amidon de maïs « Extra-
 blanc » et trois poudres de mannitol cristallisé de
 granulométries différentes, le Mannitol 25 et le Mannitol 35,
 commercialisés par la société Demanderesse et présentant
 10 respectivement un diamètre moyen volumique laser d'environ 25
 μm et d'environ 50 μm et une poudre de mannitol cristallisé de
 diamètre moyen volumique laser D4,3 d'environ 110 μm .

Les conditions opératoires de fabrication de ces
 15 coagglomérats sont figurés dans le tableau 5 suivant.

Tableau 5

Coagglomérats Selon l'invention	Poudre de mannitol	Matière sèche (%)	Pression (bars)	Buse (SPRAYING SYSTEM type SK)	Tp air amont (°C)	Tp du lit fluidisé statique (°C)	Tp air de sortie (°C)
« C »	Maltitol 35	55	30	52*21	155	84	60
« H »	Maltitol 25	50	28	52*21	160	84	62
« I »	Mannitol de diamètre moyen laser D4,3 de 110 μm	52	30	52*21	155	84	60

Les caractéristiques des coagglomérats de mannitol et d'amidon selon l'invention sont présentées dans le tableau 6 suivant.

5 Tableau 6

Coagglomérat selon l'invention	Granulométrie laser (D4,3 - μm)	Viscosité à 42,8% de MS	Temps de relaxation (s)	Force de gonflement (KN)	Force de compression (N)	Dureté (N)	Désintégration en bouche (s)
« C »	123	3,8	59	2,17	30,4	110	36
« H »	99	3,9	53	2,40	30,7	105	30
« I »	150	2,4	61	1,39	32,5	104	38

10 Le comportement des coagglomérats de mannitol selon l'invention est tout à fait satisfaisant en termes de temps de désintégration en bouche.

Exemple 4 : Exemple comparatif

Les coagglomérats de mannitol et d'amidon « C » de l'exemple 1 sont comparés à des composés et mélanges suivants :

- 5 - coagglomérat de lactose et d'amidon préparé par la société Demanderesse selon l'enseignement de son brevet EP 1.175.899,
- mannitol commercialisé par la société Demanderesse sous le nom de marque PEARLITOL® 50C,
- 10 - mélange physique de PEARLITOL® 50C et d'amidon de maïs « extra-blanc » en proportion 80/20,
- coagglomérat d'amidon et de mannitol dans un rapport 80/20 préparé par atomisation d'une suspension à 32% de matière sèche et chauffée à 50°C de manière à solubiliser totalement le mannitol présent « F ». Ce coagglomérat est de forme
- 15 cristalline alpha majoritaire.

Le tableau 7 suivant présente les résultats obtenus.

Tableau 7

20

	Granulo- métrie laser (D4,3 - µm)	Visco- sité à 42,8 % de MS	Temps de relaxa- -tion (s)	Force de gonfle- ment (N)	Force de compres- -sion (KN)	Dureté (N)	Désinté- gration en bouche (s)
Coagglomérat lactose + amidon (85/15)	125	2,2	70	0,68	33,3	100	37
PEARLITOL ® 50C	50	4,2	ND	ND	ND	ND	ND
Mélange physi-que PEARLITOL ® 50C + ami-don (80/20)	Environ 45	3	ND	ND	ND	ND	ND
« F »	120	208	180	0,54	25,2	108	122
« C »	123	3,8	59	2,17	30,4	111	36

Il s'est avéré impossible de réaliser des comprimés avec le PEARLITOL® 50C seul ou en mélange avec l'amidon. Le PEARLITOL® 50C et l'amidon de maïs « extra-blanc » ont une granulométrie très fine et de ce fait ne présentent pas un
5 écoulement libre. Il leur est donc impossible de remplir la matrice, première étape de l'obtention d'un comprimé sur une presse à comprimer.

Exemple 5 : Développement par compression directe et caractérisation de comprimés orodispersibles avec principes actifs.

5

a) Formulation des comprimés orodispersibles par compression directe.

Le coagglomérat de mannitol de fine granulométrie et d'amidon natif est utilisé comme agent liant, agent diluant et agent désintégrant. Le stéarate de Magnésium végétal (Barlôcher) est utilisé comme agent lubrifiant. La composition de chaque comprimé est décrite dans le tableau 8 suivant.

Tableau 8 : formulation des comprimés orodispersibles avec principes actifs.

	Formule 1	Formule 2	Formule 3
Coagglomérat mannitol/amidon natif	94.6%	74.6%	97.4%
Hydrochlorothiazide	5.0%		
Acide ascorbique cristallisé Roche		25.0%	
Fluorure de sodium			2.2%
Stéarate de Magnésium végétal	0.4%	0.4%	0.4%
Total	100%	100%	100%

Le coagglomérat et la molécule active sont mélangés pendant 5 minutes en utilisant un mélangeur épicycloïdal TURBULA T2C (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, CH-4005 Basel). Le lubrifiant est ajouté à ce mélange. La formule est mélangée 5 minutes dans le mélangeur épicycloïdal.

Le mélange est comprimé sur une presse alternative instrumentée, KORSCH XP1 (KORSCH AG, Breitenbachstraße 1, Germany), équipée de poinçons plats de diamètre adapté à la formule (tableau 9) avec bords biseautés à une cadence de 20 comprimés par minute.

30

Tableau 9 : compression sur la presse alternative Korsch XP1.

	Formule 1	Formule 2	Formule 3
Diamètre poinçons (mm)	13	16	7

5 b) Caractérisation des comprimés orodispersibles

Les comprimés formulés sont évalués selon les méthodes pharmacopées : poids (balance de précision *Erweka TBH 30N*), épaisseur (Micromètre), dureté (*Schleuniger*), friabilité (10 *Erweka*). Le temps de désagrégation en bouche est déterminé par la réalisation du test E tel que décrit dans ce brevet. Les résultats sont résumés dans le tableau 10 suivant.

15 Tableau 10 : caractéristiques des comprimés orodispersibles formulés.

	Formule 1	Formule 2	Formule 3
Poids (mg ± écart-type)	505.4 ± 0.67	1020 ± 3.41	104.4 ± 0.19
Epaisseur (mm ± écart-type)	2.96 ± 0.007	3.74 ± 0.011	1.93 ± 0.01
Dureté (N ± écart-type)	77.4 ± 1.35	68.8 ± 6.99	82.8 ± 2.28
Friabilité (%)	0.26	2.25	0.16
Temps de désintégration en bouche (s ± écart-type)	20 ± 5	28 ± 4	22 ± 2

Les formules développées ne contiennent que trois ingrédients : le coagglomérat mannitol/amidon, l'actif, et le lubrifiant pour la compression. Le coagglomérat selon (20 l'invention permet donc de formuler rapidement et facilement des comprimés orodispersibles, alors que la formulation de ceux-ci est réputée complexe. De plus, ces comprimés avec actifs présentent tous les trois un temps de désagrégation en bouche très court, inférieur à trente secondes, tel que (25 recommandé par les autorités de santé.

REVENDEICATIONS

1. Coagglomérats de mannitol, dont le diamètre moyen volumique laser D4,3 est compris entre 1 et 200 μm , et d'amidon granulaire, caractérisés en ce qu'ils présentent un comportement au délitement déterminé selon un test A tel que le temps de relaxation mesuré soit compris entre 30 et 100 secondes et la force de gonflement soit comprise entre 0,8 et 3,0 N.

10

2. Coagglomérats selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils présentent une viscosité, mesurée selon un test B, d'une valeur comprise 2,0 et 10,0 mPa.s lorsqu'ils sont placés en suspension dans de l'eau à une concentration de 42,8 % en poids.

15

3. Coagglomérats selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisés en ce qu'ils donnent selon un test C des comprimés de dureté comprise entre 100 N et 110 N à une force de compression inférieure à 40 kN.

20

4. Coagglomérats selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que le ratio mannitol/amidon est compris entre 90/10 et 50/50, et de préférence entre 80/20 et 65/35.

25

5. Coagglomérats selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que l'amidon est choisi dans le groupe constitué par l'amidon de maïs standard, l'amidon de maïs extra-blanc, la fécule de pomme de terre, pris seul ou en combinaison.

30

6. Coagglomérats selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, lesdits coagglomérats étant caractérisés en ce qu'ils présentent un diamètre moyen volumique laser D4,3 compris entre 60 et 500 μm , de préférence compris entre 100 et 250 μm .

35

7. Coagglomérats selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce qu'ils se désintègrent

40

en bouche, selon un test D, en moins de 60 secondes, de préférence en moins de 40 secondes.

8. Procédé de préparation de coagglomérats de mannitol, dont le diamètre moyen volumique laser D_{4,3} est compris entre 1 et 200 µm, et d'amidon granulaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'atomisation d'une suspension de cristaux de mannitol et d'amidon.

10

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) préparer à une température comprise entre 15 et 25°C une suspension de cristaux de mannitol et d'amidon granulaire dans laquelle :

- les cristaux de mannitol présentent un diamètre moyen volumique laser D_{4,3} compris entre 1 et 200 µm, de préférence compris entre 5 et 100 µm, plus préférentiellement encore compris entre 20 et 50 µm,

- le ratio mannitol/amidon est compris entre 90/10 et 50/50, et de préférence entre 80/20 et 65/35,

- la matière sèche est comprise entre 40 et 60 % en poids sec,

b) maintenir ladite suspension de cristaux de mannitol et d'amidon à la température comprise entre 15 et 25°C,

c) atomiser ladite suspension dans une tour d'atomisation de type MSD équipée d'une buse d'atomisation haute pression avec recyclage des fines particules en tête de tour,

d) récupérer les coagglomérats de mannitol et d'amidon ainsi obtenus.

10. Utilisation de coagglomérats de mannitol, dont le diamètre moyen volumique laser D_{4,3} est compris entre 1 et 200 µm, et d'amidon granulaire comme agents liants et agents désintégrant pour la préparation de comprimés orodispersibles.

11. Utilisation des coagglomérats des revendications 1 à 7 ou préparés selon le procédé de l'une ou l'autre des revendications 8 et 9 dans des préparations orodispersibles

destinées aux domaines alimentaires, pharmaceutiques, phytosanitaires et détergents.

12. Comprimés orodispersibles dont les agents liants et
5 les agents désintégrants sont constitués de coagglomérats de mannitol, dont le diamètre moyen volumique laser D4,3 est compris entre 1 et 200 μm , et d'amidon granulaire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/051293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/16
ADD. A61K9/20

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)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	US 2004/180085 A1 (OHKOUCHI KAZUHIRO [JP] ET AL) 16 September 2004 (2004-09-16) the whole document examples 1,5 examples 1-8 claims 1,2,10,11; table 1	1-12
Y	EP 1 153 616 A (SUMITOMO PHARMA [JP]) 14 November 2001 (2001-11-14) cited in the application example 8 the whole document paragraphs [0037], [0038], [0047] table 1	1-12
	----- -/--	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 novembre 2009

Date of mailing of the international search report

23/11/2009

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

Luangkhot, Nathalie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2009/051293

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 200660 Thomson Scientific, London, GB; AN 2006-586537 XP002518117 & WO 2006/085497 A (KISSEI PHARM CO LTD) 17 August 2006 (2006-08-17) abstract -----	1-12
X	DATABASE WPI Week 200111 Thomson Scientific, London, GB; AN 2001-094833 XP002518118 & JP 2000 273039 A (TAISHO PHARM CO LTD) 3 October 2000 (2000-10-03) abstract -----	1-12
X,Y	US 6 544 552 B2 (SPARKS ROBERT E [US] ET AL) 8 April 2003 (2003-04-08) example 6 column 6, lines 1-37 column 2, line 66 - column 3, lines 2,50-62 claims 19,21 -----	1-12
Y	EP 1 022 021 A (SSP CO LTD [JP]) 26 July 2000 (2000-07-26) paragraphs [0001], [0010], [0014] - [0018], [0069], [0072] - [0074], [0078]; examples 5-7; tables 1,2 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2009/051293

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004180085	A1	16-09-2004	NONE	
EP 1153616	A	14-11-2001	AT 283708 T	15-12-2004
			AU 2462200 A	29-08-2000
			CA 2360102 A1	17-08-2000
			CN 1339972 A	13-03-2002
			DE 60016381 D1	05-01-2005
			DE 60016381 T2	15-12-2005
			ES 2233329 T3	16-06-2005
			WO 0047233 A1	17-08-2000
			TW 271198 B	21-01-2007
WO 2006085497	A	17-08-2006	NONE	
JP 2000273039	A	03-10-2000	NONE	
US 6544552	B2	08-04-2003	CA 2431543 A1	18-07-2002
			EP 1365744 A2	03-12-2003
			JP 2004517859 T	17-06-2004
			MX PA03006236 A	15-10-2004
			WO 02055061 A2	18-07-2002
			US 2002136767 A1	26-09-2002
EP 1022021	A	26-07-2000	CA 2305756 A1	22-04-1999
			CN 1281356 A	24-01-2001
			WO 9918936 A1	22-04-1999
			TW 527195 B	11-04-2003
			US 6455053 B1	24-09-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/051293

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K9/16

ADD. A61K9/20

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
------------	--	-------------------------------

X,Y	US 2004/180085 A1 (OHKOUCHI KAZUHIRO [JP] ET AL) 16 septembre 2004 (2004-09-16) le document en entier exemples 1,5 exemples 1-8 revendications 1,2,10,11; tableau 1	1-12
-----	---	------

Y	EP 1 153 616 A (SUMITOMO PHARMA [JP]) 14 novembre 2001 (2001-11-14) cité dans la demande exemple 8 le document en entier alinéas [0037], [0038], [0047] tableau 1	1-12
---	--	------

-/--

 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

13 novembre 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/11/2009

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/FR2009/051293

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE WPI Week 200660 Thomson Scientific, London, GB; AN 2006-586537 XP002518117 & WO 2006/085497 A (KISSEI PHARM CO LTD) 17 août 2006 (2006-08-17) abrégé</p>	1-12
X	<p>DATABASE WPI Week 200111 Thomson Scientific, London, GB; AN 2001-094833 XP002518118 & JP 2000 273039 A (TAISHO PHARM CO LTD) 3 octobre 2000 (2000-10-03) abrégé</p>	1-12
X,Y	<p>US 6 544 552 B2 (SPARKS ROBERT E [US] ET AL) 8 avril 2003 (2003-04-08) exemple 6 colonne 6, ligne 1-37 colonne 2, ligne 66 - colonne 3, ligne 2,50-62 revendications 19,21</p>	1-12
Y	<p>EP 1 022 021 A (SSP CO LTD [JP]) 26 juillet 2000 (2000-07-26) alinéas [0001], [0010], [0014] - [0018], [0069], [0072] - [0074], [0078]; exemples 5-7; tableaux 1,2</p>	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2009/051293

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2004180085	A1	16-09-2004	AUCUN	
EP 1153616	A	14-11-2001	AT 283708 T	15-12-2004
			AU 2462200 A	29-08-2000
			CA 2360102 A1	17-08-2000
			CN 1339972 A	13-03-2002
			DE 60016381 D1	05-01-2005
			DE 60016381 T2	15-12-2005
			ES 2233329 T3	16-06-2005
			WO 0047233 A1	17-08-2000
			TW 271198 B	21-01-2007
WO 2006085497	A	17-08-2006	AUCUN	
JP 2000273039	A	03-10-2000	AUCUN	
US 6544552	B2	08-04-2003	CA 2431543 A1	18-07-2002
			EP 1365744 A2	03-12-2003
			JP 2004517859 T	17-06-2004
			MX PA03006236 A	15-10-2004
			WO 02055061 A2	18-07-2002
			US 2002136767 A1	26-09-2002
EP 1022021	A	26-07-2000	CA 2305756 A1	22-04-1999
			CN 1281356 A	24-01-2001
			WO 9918936 A1	22-04-1999
			TW 527195 B	11-04-2003
			US 6455053 B1	24-09-2002