

## (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  
20 mai 2010 (20.05.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale

WO 2010/055268 A1

(51) Classification internationale des brevets :  
*A61K 9/50* (2006.01)      *A61K 31/00* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2009/052180

(22) Date de dépôt international :  
13 novembre 2009 (13.11.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0857764      14 novembre 2008 (14.11.2008) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA [FR/FR]; 79 rue de Miromesnil, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : LEBON, Christophe [FR/FR]; 2 chemin de la Bénétarie, F-28260 Rouvres (FR). SUPLIE, Pascal [FR/FR]; 11 rue du 8 mai 1945, F-27400 Montaure (FR).

(74) Mandataires : DOMENEGO, Bertrand et al.; Cabinet Lavoix, 2, Place d'Estienne d'Orves, F-75441 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).

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 : NOVEL METHOD FOR PREPARING GRANULATES OF ACTIVE PRINCIPLES, AND GRANULATES OBTAINED THEREOF

(54) Titre : NOUVEAU PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE GRANULÉS DE PRINCIPES ACTIFS, ET GRANULÉS TELS QU'OBTENUS

(57) Abstract : The present invention relates to a method for preparing a granulate of at least two active principles, including a step of applying said active principles to a solid particulate medium by dusting, said active principles not being plant extracts.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation d'un granulé d'au moins deux principes actifs, comprenant une étape d'application par poudrage desdits principes actifs sur un support particulaire solide, lesdits principes actifs n'étant pas des extraits de plantes.

## NOUVEAU PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE GRANULÉS DE PRINCIPES ACTIFS, ET GRANULÉS TELS QU'OBTENUS

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de granulés de principes actifs, ainsi que les granulés tels qu'obtenus.

De nombreux principes actifs présentent des profils pharmacocinétiques qui impliquent une diminution de leur efficacité, par exemple, en cas de demi-vie courte et/ou de pic de concentration plasmatique élevé et/ou d'une élimination rapide et/ou d'une faible biodisponibilité.

De tels profils pharmacocinétiques impliquent l'administration de doses journalières importantes et/ou des prises concomitantes répétées dans la journée, ainsi qu'une efficacité limitée due aux grandes variations de concentration plasmatique et un risque d'intolérance due à ces mêmes variations. De plus, ceci est préjudiciable à l'observance du traitement.

Il existe donc un besoin actuellement pour la mise au point d'une forme galénique apportant une amélioration de ce profil et diminuant le nombre de prises de médicaments en permettant d'associer plusieurs principes actifs au sein d'une même unité.

La présente invention a pour but de fournir un procédé de préparation d'une nouvelle forme galénique permettant de contourner les inconvénients susmentionnés.

Ainsi, la présente invention a pour but de fournir une nouvelle forme galénique permettant de réduire la dose journalière et le nombre de prises quotidiennes, en augmentant la demi-vie apparente et la biodisponibilité des principes actifs.

Ainsi, la présente invention a pour but de fournir une nouvelle forme galénique permettant de diminuer ou supprimer les effets secondaires en réduisant les concentrations plasmatiques utilisées.

Ainsi, la présente invention a pour but de fournir une nouvelle forme galénique permettant d'améliorer le confort du patient et le suivi du traitement en réduisant le nombre de prises journalières.

Ainsi, la présente invention a pour but de fournir une nouvelle forme galénique permettant d'améliorer la sécurité du produit par une forme galénique stable.

La présente invention concerne un procédé de préparation d'un granulé d'au moins deux principes actifs, comprenant une étape d'application par poudrage

desdits principes actifs sur un support particulaire solide, caractérisé en ce que lesdits principes actifs ne sont pas des extraits de plantes.

L'expression "granulé" désigne une préparation constituée de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations.

Généralement, les granulés se présentent sous forme de petits grains de grosseur sensiblement uniforme et de forme irrégulière et anguleuse. Or, les granulés selon la présente invention présentent la particularité de présenter une forme assez régulière quasi sphérique et plutôt lisse.

Du point de vue physique, les granulés sont des agrégats de particules de poudres diverses cristallisées ou amorphes.

Les granulés de la présente invention sont destinés à une administration par voie orale, et plus particulièrement à être avalés tels quels.

Le procédé de l'invention consiste donc à mélanger les principes actifs sous forme de poudre en présence de particules solides en tant que support. Ainsi, les particules solides du support utilisé forment un cœur sur lequel se déposent les particules des principes actifs.

La mise en œuvre du procédé de l'invention permet ainsi l'obtention de granulés de structure cœur-écorce.

En effectuant des essais comparatifs de préparation de granulés par un procédé de granulation directe avec différents excipients habituellement utilisés en granulation, il a été constaté que les résultats obtenus concernant le granulé lui-même sont satisfaisants concernant l'aspect, la friabilité et la dissolution. Cependant, les granulés obtenus par un tel procédé présentent une surface spécifique très élevée nécessitant des quantités importantes de polymères d'enrobage selon les techniques conventionnellement utilisées.

Ainsi, les granulés de la présente invention sont caractérisés en ce qu'ils présentent une surface spécifique abaissée. Par ailleurs, d'aspect, ils sont relativement lisses et présentent une forme plutôt régulière.

Parmi les principes actifs, on peut notamment citer les antipaludéens, les antibiotiques, les anti-hypertenseurs, les antiviraux (et antirétroviraux), les antiépileptiques, les principes actifs utilisés en gastroentérologie, les principes actifs utilisés en dermatologie, les anticancéreux, notamment de type cisplatine ou 5-flourouracile, ainsi que les hypolipémiants.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, le cœur des granulés de l'invention n'est pas constitué de particules d'un noyau neutre. De préférence, le cœur solide des granulés de l'invention n'est pas un noyau neutre.

L'expression "noyau neutre" (ou "sugar sphere") désigne un support solide sphérique présentant un état de surface homogène. Dans le cadre de la présente invention, ces supports ne sont pas avantageux car ils engendrent, d'une part, des problèmes de solubilité (dissolution trop lente), et, d'autre part, du fait de leur trop grande régularité, ne permettent pas d'obtenir un produit final (granulé) homogène.

En raison du volume important de granulés et pour une raison d'acceptation, et donc d'observance du traitement, l'absorption doit être rapide et aisée et donc se rapprocher d'une forme liquide / ampoules. Différents types de support ont ainsi été testés.

Les supports sphériques testés, tels que par exemple les noyaux neutres de saccharose et amidon, n'ont pas donné de résultats satisfaisants en terme de dissolution finale de la forme. De plus, leur surface sphérique est trop régulière, ce qui représente un avantage en terme d'enrobage mais dans le cas présent ne permet pas l'accrochage des petites particules d'adjuvants (arômes, édulcorants) et donc finalement est préjudiciable à une bonne homogénéité.

Or, il est connu de l'homme du métier qu'il est très difficile d'obtenir un mélange de poudres homogène. En effet, chaque poudre possède ses caractéristiques physicochimiques propres. De plus, la forme finale suppose l'utilisation de différents adjuvants eux-mêmes de granulométrie différente.

Pour remédier à ce problème, il a été observé qu'en mélangeant l'ensemble des différentes poudres et en opérant une opération de broyage, on obtenait un mélange beaucoup plus homogène et de granulométrie définie.

En effet, le mélange peut alors «s'accrocher» dans les anfractuosités du grain support lors des opérations de poudrage en couches successives et donc participe à l'arrondissement du grain.

Les différentes opérations de broyage et de poudrage successives sont indispensables pour obtenir la dispersion granulométrique ciblée qui permet de répondre simultanément aux différentes contraintes listées plus haut.

Les supports utilisés dans le cadre de la présente invention, autres que les noyaux neutres, présentent l'avantage de présenter un état de surface peu homogène mais présentant des anfractuosités dans lesquelles vont se fixer les différents principes actifs sous forme de poudre. Ce choix est important pour

permettre l'obtention d'un produit final homogène malgré le mélange d'au moins deux poudres présentant des granulométries distinctes.

De préférence, le cœur solide des granulés de l'invention est constitué de particules présentant un diamètre moyen compris de 300 µm à 650 µm, de préférence de 400 à 600 µm.

Le support granulé de mannitol, et plus particulièrement le grade 400-500, est préféré car un tel support présente une taille suffisamment importante pour pouvoir y fixer des particules plus petites (inférieures à 100 microns).

Il a ainsi été démontré qu'en mélangeant les différents principes actifs avec du mannitol et en broyant l'ensemble, on obtenait un mélange homogène.

Ainsi, finalement, un granulé homogène de granulométrie centrée autour de 500 microns est obtenu.

Et plus particulièrement, ce granulé présente la distribution granulométrique suivante : 20% des particules présentent un diamètre inférieur à 710 µm, 70% des particules présentent un diamètre inférieur à 500 µm et 25% des particules présentent un diamètre inférieur à 315 µm.

L'étape de poudrage susmentionnée du procédé pour la préparation des granulés de l'invention peut également comprendre une étape de pulvérisation d'une solution aqueuse, alcoolique ou hydroalcoolique d'un liant.

Ces étapes de pulvérisation et de poudrage sont de préférence effectuées de façon simultanée ou alternée.

De préférence, l'étape de poudrage susmentionnée est effectuée de façon concomitante avec une étape de pulvérisation d'un liant sous forme de solution.

La combinaison de ces étapes permet d'assurer une bonne cohésion des principes actifs sur le cœur des granulés.

Une mise en œuvre avantageuse du procédé de l'invention consiste ainsi à appliquer les principes actifs sous forme de poudre sur le support particulaire susmentionné (ou cœur des granulés) en alternant des séquences de pulvérisation du liant sous forme de solution.

Comme liants, on peut citer la plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses : gommes arabique et adragante, méthylcellulose et carboxyméthylcellulose, gélatine, amidons, maltodextrines, PEG 4000 et 6000 en solution alcoolique, polyvidone en solution aqueuse ou alcoolique, et aussi des solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol.

Selon un mode de réalisation particulier, le procédé susmentionné comprend, en outre, après l'étape de poudrage, une étape d'enrobage du granulé, notamment en déposant par pelliculage un agent enrobant sous forme de film sur le granulé.

Cette étape d'enrobage permet ainsi de consolider les granulés obtenus et assure éventuellement un masquage du goût des principes actifs.

La faible surface spécifique des granulés de l'invention permet ainsi, en cas d'enrobage, de réduire la quantité utilisée d'agent d'enrobage et donc de moins diluer les principes actifs dans lesdits granulés enrobés.

Un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention consiste en un procédé comprenant, après l'étape d'enrobage, une étape de mélange avec un lubrifiant et/ou un arôme et/ou un édulcorant et/ou un colorant.

Si nécessaire, le procédé susmentionné peut également comprendre, avant l'étape de poudrage, une étape de broyage des principes actifs en présence d'un diluant.

Ainsi, selon un mode de réalisation préféré, le procédé de préparation des granulés de l'invention comprend les étapes suivantes :

– une étape d'application par poudrage des principes actifs sur un support particulaire solide, combinée à une étape de pulvérisation d'une solution aqueuse, alcoolique ou hydroalcoolique d'un liant, pour obtenir un granulé, ledit granulé étant constitué d'un cœur correspondant au support susmentionné sur lequel sont déposées des particules des principes actifs ;

– une ou plusieurs étapes d'enrobage du granulé obtenu à l'étape précédente, par dépôt par pelliculage d'un film enrobant, pour obtenir un granulé enrobé ; et

– une étape facultative de mélange avec un lubrifiant et/ou un arôme et/ou un édulcorant et/ou un colorant.

Un procédé particulièrement avantageux selon la présente invention est un procédé dans lequel le support particulaire solide est choisi dans le groupe constitué des polyols tels que le mannitol, le sorbitol, le maltitol ou le xylitol, du lactose, du phosphate dicalcique, des carbonates tels que le carbonate de calcium, de potassium, de magnésium ou de sodium, des gluconates, des silicates, des cristaux de sucre, du saccharose et des dérivés de la silice.

De préférence, le support particulaire solide ne comprend pas de composé cellulosique. De préférence, le support particulaire solide n'est pas un noyau neutre.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré du procédé de l'invention, le support particulaire solide est constitué de mannitol. Les granulés

ainsi obtenus sont constitués d'un cœur constitué de particules de mannitol autour duquel sont déposées les particules de principes actifs.

De préférence, dans le cadre de la mise en œuvre du procédé de l'invention, le liant est choisi dans le groupe constitué de la polyvinylpyrrolidone (PVP ou polyvidone), de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), de la gomme laque, de l'hydroxypropylcellulose (HPC), de la cellulose, des polyols, des alginates, des glycérides polyglycolysés (Gelucire<sup>®</sup>) ou des macrogolglycérides, notamment macrogolglycérides de stéaroyle, ainsi que des mélanges de ceux-ci.

Parmi les polyols, on peut citer notamment le mannitol, le sorbitol, le maltitol ou le xylitol.

Selon un mode de réalisation particulier, les liants utilisés dans le procédé selon la présente invention ne sont pas des composés cellulaires. Ils sont donc de préférence choisis dans le groupe constitué de la polyvinylpyrrolidone, de la gomme laque, des polyols ou des alginates, des glycérides polyglycolysés ou des macrogolglycérides, notamment macrogolglycérides de stéaroyle, ainsi que des mélanges de ceux-ci.

Parmi les agents d'enrobage utilisés dans le cadre du procédé de l'invention, on utilise de préférence les agents d'enrobage choisis dans le groupe constitué de la gomme laque, de la polyvinylpyrrolidone, du polyéthylène glycol, des dérivés cellulaires tels que HPMC ou HPC, du saccharose, de l'alginate, des polymères méthacryliques et des glycérides d'acides gras, ou tout autre polymère d'enrobage pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention concerne également un procédé de préparation d'un granulé comprenant un enrobage entérique, ledit procédé comprenant une étape d'application d'un agent d'enrobage constitué de HPMCP (hydroxypropyl-méthylcellulosephthalate - hypromellose phtalate), ou de polymères méthacryliques, notamment Eudragit<sup>®</sup> L30D, ou de gomme laque.

La présence de cet enrobage entérique peut permettre d'augmenter la biodisponibilité des principes actifs en évitant leur dégradation en milieu acide.

La présente invention concerne également un procédé de préparation d'un granulé comprenant un enrobage pour libération prolongée, ledit procédé comprenant une ou plusieurs étapes d'application d'un agent d'enrobage constitué de copolymères de méthacrylates et d'acrylates Eudragit<sup>®</sup> RL, Eudragit<sup>®</sup> L100, de gomme laque, de dérivés de la cellulose, notamment d'éthylcellulose, et de dérivés acryliques.

Les granulés ainsi obtenus permettent une libération modifiée ou retardée des principes actifs (granulés à libération modifiée).

La présence de cet enrobage pour libération modifiée permet notamment d'augmenter la demi-vie apparente des principes actifs.

5 La présente invention concerne également un granulé susceptible d'être obtenu selon le procédé tel que défini ci-dessus.

La présente invention concerne également un granulé d'au moins deux principes actifs, caractérisé en ce qu'il comprend un cœur solide sur lequel sont supportés lesdits principes actifs et en ce que les principes actifs ne sont pas des extraits de plantes.

10 Les granulés de la présente invention présentent une structure caractéristique de type cœur-écorce, le cœur n'étant pas de même nature que les principes actifs formant l'écorce.

15 Ainsi, ces granulés présentent une structure multicouche. En effet, les principes actifs sont déposés sur le cœur et donc forment une couche (ou écorce) déposée autour de ce cœur (ou support).

Le cœur des granulés peut également être considéré comme étant un support sur lequel vont se fixer les particules des principes actifs.

20 Le cœur est constitué de particules solides et les principes actifs supportés par ledit cœur sont également sous forme solide.

La présente invention est donc basée sur la mise au point d'une nouvelle forme orale multi-particulaire.

25 Ainsi, l'originalité de la forme présentée ici consiste en un granulé destiné à la voie orale, permettant l'administration d'au moins deux principes actifs autres que des extraits de plantes à des doses suffisamment importantes pour ne nécessiter qu'une ou deux administrations par jour, le granulé de l'invention étant fortement concentré en principes actifs.

30 Les granulés de la présente invention présentent l'avantage de réduire le nombre de prises journalières. Ainsi, étant donné que les granulés de l'invention sont fortement dosés, la quantité de principes actifs par unité de prise (c'est-à-dire par récipient individuel contenant les granulés, notamment ampoule plastique) est de préférence supérieure ou égale à 500 mg, avantageusement supérieure ou égale à 1 g, et préférentiellement supérieure ou égale à 1,5 g.

35 Les granulés de la présente invention présentent l'avantage de permettre une diminution, pour le patient, du nombre de prises journalières.

Selon un mode de réalisation préféré, le cœur des granulés de l'invention est constitué de particules d'un composé choisi dans le groupe constitué des polyols tels que le mannitol, le sorbitol, le maltitol ou le xylitol, du lactose, du phosphate dicalcique, des carbonates tels que le carbonate de calcium, de potassium, de magnésium ou de sodium, des gluconates, des silicates, notamment aminosilicate de magnésium (Neusilin<sup>®</sup>), des cristaux de sucre ou du saccharose.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, le cœur des granulés de l'invention est constitué de mannitol.

De préférence, la présente invention concerne donc des granulés comprenant des particules de principes actifs déposées sur un cœur constitué de particules de mannitol.

Les granulés selon la présente invention peuvent également comprendre un liant.

Le rôle du liant est de lier entre elles les particules, c'est-à-dire de parfaire la cohésion du granulé. Ainsi, les liants permettent d'assurer une bonne cohésion des principes actifs et du cœur dans les granulés et d'arrondir le granulé.

Ainsi, les liants se trouvent, comme les principes actifs, déposés autour du cœur des granulés.

Les liants des granulés de l'invention sont de préférence choisis dans le groupe constitué de l'amidon, du saccharose, de la gomme arabique, de la polyvinylpyrrolidone (PVP ou polyvidone), de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), de la gomme laque, de l'hydroxypropylcellulose (HPC), de la cellulose, des polyols ou des alginates, des glycérides polyglycolysés (Gelucire<sup>®</sup>) ou des macrogolglycérides, notamment macrogolglycérides de stéaroyle, ainsi que des mélanges de ceux-ci.

Selon un mode de réalisation particulier, les liants utilisés dans les granulés de la présente invention ne sont pas des composés cellulosiques.

Selon un mode de réalisation particulier, les granulés de l'invention sont enrobés.

Les granulés enrobés sont constitués de grains enrobés d'une ou de plusieurs couches de mélanges d'excipients divers.

Ainsi, les granulés enrobés préférés selon la présente invention comprennent les principes actifs déposés sur un cœur constitué de particules de mannitol, ainsi qu'une couche supplémentaire constituée de ou des agents d'enrobage.

Selon un mode de réalisation préféré, les granulés de l'invention présentent une structure multicouche et sont constitués d'un cœur, de préférence à base de

mannitol, sur lequel sont déposés les principes actifs et le liant, eux-mêmes enrobés d'une ou plusieurs couches d'agent(s) d'enrobage.

Les granulés de l'invention sont de préférence enrobés par un ou plusieurs agents d'enrobage choisis dans le groupe constitué de la gomme laque, de la polyvinylpyrrolidone, du polyéthylène glycol (PEG), des dérivés cellulosiques tels que HPMC ou HPC, du saccharose, de l'alginate et des glycérides d'acides gras.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, les granulés de l'invention sont enrobés par de la gomme laque.

Les granulés de l'invention peuvent également être enrobés par un ou plusieurs films d'enrobage dans lesquels sont ajoutés un ou plusieurs excipients tels que des lubrifiants, des colorants ou des édulcorants.

Les granulés de l'invention peuvent également contenir un ou plusieurs plastifiants tels que ceux classiquement utilisés par l'homme du métier.

Les granulés de l'invention peuvent également comprendre un enrobage entérique pour une protection gastrique. De tels granulés sont donc gastro-résistants.

Un tel enrobage est obtenu avec des agents d'enrobage notamment constitué de HPMCP (hydroxypropylméthylcellulosephthalate - hypromellose phthalate) ou de polymères méthacryliques, notamment Eudragit® L30D, ou de gomme laque.

Les granulés de l'invention peuvent également comprendre un enrobage pour libération prolongée.

De tels granulés permettent une libération modifiée ou retardée des principes actifs (granulés à libération modifiée).

Un tel enrobage est obtenu avec des agents d'enrobage notamment constitués de copolymères de méthacrylates et d'acrylates Eudragit® RL, Eudragit® L100, de gomme laque, de dérivés de la cellulose, notamment d'éthylcellulose, et de dérivés acryliques.

Les granulés selon la présente invention peuvent également comprendre un lubrifiant et/ou un arôme et/ou un édulcorant et/ou un colorant.

Les lubrifiants, arômes, édulcorants et colorants pouvant être présents dans les granulés de l'invention sont notamment tels que définis ci-dessus.

De façon particulièrement préférée, les granulés selon la présente invention sont caractérisés en ce que le cœur représente de 10 à 70%, et de préférence de 25 à 55% en poids par rapport au poids total du granulé.

10

De préférence, un granulé selon la présente invention comprend au moins 20% en poids de principes actifs, et notamment d'environ 30% à environ 60% en poids.

5

Les granulés de l'invention comprennent de préférence moins de 2% en poids d'arôme.

Les granulés de l'invention comprennent de préférence moins de 1,5% en poids de colorant.

Les granulés de l'invention comprennent de préférence moins de 2% en poids d'édulcorant.

10

Les granulés de l'invention comprennent de préférence moins de 4% en poids de lubrifiant.

**EXEMPLES****Description détaillée d'un mode de réalisation préféré de préparation de granulés**

5

Les ingrédients sont pesés un par un, ensuite les principes actifs sont introduits dans un mélangeur cubique (type CMS). La quantité de diluant est à son tour pesée (mannitol 160) et introduite dans le mélangeur. Le mélangeur est ensuite mis en marche. Le mélange obtenu (A) est satisfaisant après 10 minutes.

10

Le mélange est ensuite introduit dans un broyeur Forplex FLO et l'intégralité du mélange est broyée de façon à réduire la granulométrie de l'ensemble (principes actifs + diluant). Ceci permet d'augmenter la différence de taille des particules de mannitol (support)(environ 300 µ) et du mélange broyé (inférieur à 100 µ et préférentiellement de 25 µ).

15

L'étape suivante du procédé est une étape de poudrage mettant en œuvre comme matériel une turbine conventionnelle.

20

Ainsi, le mannitol servant de support est introduit dans une cuve, celle-ci est alors mise en rotation (environ 20 tours par minute) et le mélange A est déposé par poudrage séquentiel sur le mannitol support, alternativement avec des phases de pulvérisation de la solution liante (PVP/HPMC/OH/H<sub>2</sub>O).

Cette étape est faite de façon séquentielle afin de permettre l'évaporation et le séchage des granulés.

25

A l'issue de l'étape de poudrage, une phase de séchage est effectuée afin de faire circuler sur la masse de granulés de l'air chaud à environ 40°C pendant environ 14 heures.

30

A l'issue de l'étape de séchage, le produit est tamisé de façon à sélectionner les particules obtenues. Le mélange est ensuite replacé dans la cuve.

35

L'étape suivante est l'étape d'enrobage. Les solutions (ou suspensions) contenant les agents d'enrobage sont placées successivement dans une cuve basse pression sous agitation. La masse de granulés obtenue est alors placée dans la cuve d'un lit d'air fluidisé et les solutions d'enrobage sont alors pulvérisées successivement de façon continue sur les granulés. Des étapes de séchage/enrobage peuvent également être réalisées.

12

On utilise préférentiellement pour l'étape d'enrobage un appareil type lit d'air fluidisé (ou technologie apparentée) pour leur grande efficacité en terme d'évaporation, ce qui permet de réduire considérablement les temps d'enrobage.

On peut être également amené à réaliser différents types d'enrobage ayant chacun un rôle particulier, à savoir : consolidation, réalisation d'une couche hydrophobe, coloration, amérisation, modification de la libération des principes actifs...

Par la suite, on peut ajouter aux granulés, dans un mélangeur, les additifs tels que les édulcorants, les lubrifiants, les arômes et les colorants.

La dernière étape consiste à répartir les granulés dans les sachets individuels de conditionnement tels que des ampoules en plastique ou des sachets.

15

Les tableaux ci-après décrivent des exemples de granulés obtenus dans le cadre de la présente invention.

### Association Gliclazide / Méformine

(principes actifs utilisés dans le cadre du traitement du diabète)

<b>FORMULATION N°1</b>		
	mg	%
Gliclazide	60,00	2,61
Méformine	850,00	36,96
Mannitol (support)	714,75	31,08
Carbonate de Ca (support)	225,00	9,78
PVP/GLDB	170,25	7,40
GLDB (gomme laque)	140,00	6,09
Talc	140,00	6,09
Masse théorique	2300,00	100,00
Teneur théorique	395,65	

<b>FORMULATION N°2</b>		
	mg	%
Gliclazide	60,00	2,61
Méformine	850,00	36,96
Mannitol (support)	973,50	42,33
PVP/GLDB	136,50	5,93
GLDB	140,00	6,09
Talc	140,00	6,09
Masse théorique	2300,00	100,00
Teneur théorique	395,65	

<b>FORMULATION N°3</b>		
	mg	%
Gliclazide	60,00	2,61
Méformine	850,00	36,96
Neutres 425-500 (support)	714,75	31,08
Carbonate de Ca (support)	225,00	9,78
PVP/GLDB	170,25	7,40
GLDB	140,00	6,09
Talc	140,00	6,09
Masse théorique	2300,00	100,00
Teneur théorique	395,65	

<b>FORMULATION N°4</b>		
	mg	%
Gliclazide	60,00	2,61
Méformine	850,00	36,96
Neutres 425-500 (support)	973,50	42,33
PVP/GLDB	136,50	5,93
GLDB	140,00	6,09
Talc	140,00	6,09
Masse théorique	2300,00	100,00
Teneur théorique	395,65	

5

### Association Carbamazipine / Valproate de sodium

(principes actifs utilisés comme antiépileptiques)

<b>FORMULATION N°5</b>		
	mg	%
Carbamazipine	400,00	26,67
Valproate de Na	200,00	13,33
Mannitol (support)	336,51	22,43
Carbonate de Ca (support)	168,25	11,22
PVP/GLDB	115,24	7,68
GLDB	140,00	9,33
Talc	140,00	9,33
Masse théorique	1500,00	100,00
Teneur théorique	400,00	

<b>FORMULATION N°6</b>		
	mg	%
Carbamazipine	400,00	26,67
Valproate de Na	200,00	13,33
Mannitol (support)	530,00	35,33
PVP/GLDB	90,00	6,00
GLDB	140,00	9,33
Talc	140,00	9,33
Masse théorique	1500,00	100,00
Teneur théorique	400,00	

<b>FORMULATION N°7</b>		
	mg	%
Carbamazipine	400,00	26,67
Valproate de Na	200,00	13,33
Neutres 425-500 (support)	336,51	22,43
Carbonate de Ca (support)	168,25	11,22
PVP/GLDB	115,24	7,68
GLDB	140,00	9,33
Talc	140,00	9,33
Masse théorique	1500,00	100,00
Teneur théorique	400,00	

<b>FORMULATION N°8</b>		
	mg	%
Carbamazipine	400,00	26,67
Valproate de Na	200,00	13,33
Neutres 425-500 (support)	530,00	35,33
PVP/GLDB	90,00	6,00
GLDB	140,00	9,33
Talc	140,00	9,33
Masse théorique	1500,00	100,00
Teneur théorique	400,00	

### Association simvastatine / aspirine

5

(pour l'hypercholestérolémie)

<b>FORMULATION N°9</b>		
	mg	%
Simvastatine	40,00	4,44
Aspirine	160,00	17,78
Mannitol (support)	403,11	44,79
Carbonate de Ca/ acide citrique et/ou ascorbique (support)	201,56	22,39
PVP/GLDB	60,23	6,69
HPMC	17,55	1,95
Talc	17,55	1,95
Masse théorique	900,00	100,00
Teneur théorique	222,22	

<b>FORMULATION N°10</b>		
	mg	%
Simvastatine	40,00	4,44
Aspirine	160,00	17,78
Mannitol (support)	634,89	70,54
Carbonate de Ca/ acide citrique et/ou ascorbique (support)		0,00
PVP/GLDB	30,00	3,33
HPMC	17,55	1,95
Talc	17,55	1,95
Masse théorique	900,00	100,00
Teneur théorique	222,22	

<b>FORMULATION N°11</b>		
	mg	%
Simvastatine	40,00	4,44
Aspirine	160,00	17,78
Neutres 425-500 (support)	403,11	44,79
Carbonate de Ca/ acide citrique et/ou ascorbique (support)	201,56	22,39
PVP/GLDB	60,23	6,69
HPMC	17,55	1,95
Talc	17,55	1,95
Masse théorique	900,00	100,00
Teneur théorique	222,22	

<b>FORMULATION N°12</b>		
	mg	%
Simvastatine	40,00	4,44
Aspirine	160,00	17,78
Neutres 425-500 (support)	634,89	70,54
Carbonate de Ca/ acide citrique et/ou ascorbique (support)		0,00
PVP/GLDB	30,00	3,33
HPMC	17,55	1,95
Talc	17,55	1,95
Masse théorique	900,00	100,00
Teneur théorique	222,22	

### Association clopidogrel / aspirine

5

<b>FORMULATION N°13</b>		
	mg	%
Clopidogrel hydrogénosulfate	75,00	7,50
Aspirine	160,00	16,00
Mannitol (support)	441,05	44,10
Carbonate de Ca (support)	220,52	22,05
PVP/GLDB	68,33	6,83
HPMC	17,55	1,76
Talc	17,55	1,76
Masse théorique	1000,00	100,00
Teneur théorique	235,00	

<b>FORMULATION N°14</b>		
	mg	%
Clopidogrel hydrogénosulfate	75,00	7,50
Aspirine	160,00	16,00
Mannitol (support)	694,64	69,46
Carbonate de Ca (support)		0,00
PVP/GLDB	35,25	3,53
HPMC	17,55	1,76
Talc	17,55	1,76
Masse théorique	1000,00	100,00
Teneur théorique	235,00	

<b>FORMULATION N°15</b>		
	mg	%
Clopidogrel hydrogénosulfate	75,00	7,50
Aspirine	160,00	16,00
Neutres 425-500 (support)	441,05	44,10
Carbonate de Ca (support)	220,52	22,05
PVP/GLDB	68,33	6,83
HPMC	17,55	1,76
Talc	17,55	1,76
Masse théorique	1000,00	100,00
Teneur théorique	235,00	

<b>FORMULATION N°16</b>		
	mg	%
Clopidogrel hydrogénosulfate	75,00	7,50
Aspirine	160,00	16,00
Neutres 425-500 (support)	694,64	69,46
Carbonate de Ca (support)		0,00
PVP/GLDB	35,25	3,53
HPMC	17,55	1,76
Talc	17,55	1,76
Masse théorique	1000,00	100,00
Teneur théorique	235,00	

**REVENDICATIONS**

5        1. Procédé de préparation d'un granulé d'au moins deux principes actifs, comprenant une étape d'application par poudrage desdits principes actifs sur un support particulaire solide, lesdits principes actifs n'étant pas des extraits de plantes.

10      2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape de poudrage comprend la pulvérisation d'une solution aqueuse, alcoolique ou hydroalcoolique d'un liant.

15      3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il comprend, après l'étape de poudrage, une étape d'enrobage du granulé, notamment en déposant par pelliculage un agent enrobant sous forme de film sur le granulé, suivie, le cas échéant d'une étape de mélange avec un lubrifiant et/ou un arôme et/ou un édulcorant et/ou un colorant.

20      4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le support est choisi dans le groupe constitué des polyols tels que le mannitol, le sorbitol, le maltitol ou le xylitol, du lactose, du phosphate dicalcique, des carbonates tels que le carbonate de calcium, de potassium, de magnésium ou de sodium, des gluconates, des silicates, des cristaux de sucre, du saccharose et des dérivés de la silice.

25      5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans lequel le liant est choisi dans le groupe constitué de l'amidon, du saccharose, de la gomme arabique, de la polyvinylpyrrolidone, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de la gomme laque, de l'hydroxypropylcellulose, de la cellulose, des polyols, des alginates, des glycérides polyglycolysés ou des macrogolglycérides, notamment macrogolglycérides de stéaroyle.

30      6. Granulé susceptible d'être obtenu selon le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

7. Granulé d'au moins deux principes actifs, lesdits principes actifs n'étant pas des extraits de plantes, caractérisé en ce qu'il comprend un cœur solide sur lequel sont supportés lesdits principes actifs, ledit cœur étant de préférence choisi dans le groupe constitué des polyols tels que le mannitol, le sorbitol, le maltitol ou le xylitol, du lactose, du phosphate dicalcique, des carbonates tels que le carbonate de calcium, de potassium, de magnésium ou de sodium, des gluconates, des silicates, des cristaux de sucre, du saccharose et des dérivés de la silice.

8. Granulé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le cœur solide n'est pas un noyau neutre.

9. Granulé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il comprend un liant, notamment choisi dans le groupe constitué de l'amidon, du saccharose, de la gomme arabique, de la polyvinylpyrrolidone, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de la gomme laque, de l'hydroxypropylcellulose, de la cellulose, des polyols, des alginates, des glycérides polyglycolysés ou des macrogolgycréides, notamment macrogolgycréides de stéaroyle.

10. Granulé selon l'une quelconque des revendications 8 ou 9, caractérisé en ce qu'il est enrobé, notamment par un agent d'enrobage choisi dans le groupe constitué de la gomme laque, de la polyvinylpyrrolidone, du polyéthylène glycol, des dérivés cellulosiques tels que HPMC ou HPC, du saccharose, de l'alginate, des glycérides d'acides gras et des polymères méthacryliques.

11. Granulé selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisé en ce que le cœur représente de 10 à 70%, et de préférence de 25 à 55% en poids par rapport au poids total du granulé.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2009/052180

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. A61K9/50 A61K31/00  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
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.
Y	<p>WO 2008/027993 A2 (EURAND INC [US]; VENKATESH GOPI [US]; BOLTRI LUIGI [IT]; COLOMBO ITALO) 6 March 2008 (2008-03-06)</p> <p>page 4, line 19 – line 23</p> <p>page 8, line 25 – line 30</p> <p>page 9 – page 12</p> <p>page 15, line 12 – line 30</p> <p>page 16 – page 19</p> <p>page 28; example 3A</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-6,8-11

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	Date of mailing of the international search report
---	--

22 April 2010

06/05/2010

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
--	--------------------

Raposo, Antonio

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2009/052180

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2006/182796 A1 (WU CHUANBIN [US] ET AL) 17 August 2006 (2006-08-17) page 2, paragraphs 15, 20-28 page 3, paragraph 29 – paragraph 47 page 4, paragraph 48 – paragraph 60 page 5, paragraph 68-74 page 6, paragraphs 75-79, 83-87 page 7; example 1 page 8; claim 19 page 9; claim 20 -----	1-6,8-11
X	WO 2008/099671 A1 (DAINICHISEIKA COLOR CHEM [JP]; SAIKATSU HIROAKI [JP]; YANAGIMOTO HIROM) 21 August 2008 (2008-08-21)	7
Y	page 10, lines 13-14 page 15, lines 10-35 page 16, lines 1-17 page 18; example 1 -----	1-6,8-11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2009/052180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 2008027993	A2	06-03-2008	AU	2007289235 A1	06-03-2008
			CA	2661683 A1	06-03-2008
			EP	2056792 A2	13-05-2009
			JP	2010502645 T	28-01-2010
			KR	20090057410 A	05-06-2009
			US	2008069878 A1	20-03-2008
US 2006182796	A1	17-08-2006	NONE		
WO 2008099671	A1	21-08-2008	CN	101611099 A	23-12-2009
			EP	2110413 A1	21-10-2009
			JP	2008223007 A	25-09-2008
			KR	20090122928 A	01-12-2009

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/052180

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
 INV. A61K9/50 A61K31/00  
 ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>WO 2008/027993 A2 (EURAND INC [US]; VENKATESH GOPI [US]; BOLTRI LUIGI [IT]; COLOMBO ITALO) 6 mars 2008 (2008-03-06)          page 4, ligne 19 – ligne 23          page 8, ligne 25 – ligne 30          page 9 – page 12          page 15, ligne 12 – ligne 30          page 16 – page 19          page 28; exemple 3A</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-6,8-11

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

22 avril 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/05/2010

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

Raposo, Antonio

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2009/052180

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 2006/182796 A1 (WU CHUANBIN [US] ET AL) 17 août 2006 (2006-08-17) page 2, alinéas 15, 20-28 page 3, alinéa 29 – alinéa 47 page 4, alinéa 48 – alinéa 60 page 5, alinéa 68-74 page 6, alinéas 75-79, 83-87 page 7; exemple 1 page 8; revendication 19 page 9; revendication 20 -----	1-6,8-11
X	WO 2008/099671 A1 (DAINICHISEIKA COLOR CHEM [JP]; SAIKATSU HIROAKI [JP]; YANAGIMOTO HIROM) 21 août 2008 (2008-08-21)	7
Y	page 10, ligne 13-14 page 15, ligne 10-35 page 16, ligne 1-17 page 18; exemple 1 -----	1-6,8-11

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2009/052180

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
WO 2008027993	A2	06-03-2008	AU 2007289235 A1 CA 2661683 A1 EP 2056792 A2 JP 2010502645 T KR 20090057410 A US 2008069878 A1	06-03-2008 06-03-2008 13-05-2009 28-01-2010 05-06-2009 20-03-2008
US 2006182796	A1	17-08-2006	AUCUN	
WO 2008099671	A1	21-08-2008	CN 101611099 A EP 2110413 A1 JP 2008223007 A KR 20090122928 A	23-12-2009 21-10-2009 25-09-2008 01-12-2009