

(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  
26 juin 2014 (26.06.2014)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2014/096669 A1**

(51) Classification internationale des brevets :  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2013/053113

(22) Date de dépôt international :  
17 décembre 2013 (17.12.2013)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
12 62175 17 décembre 2012 (17.12.2012) FR

(71) Déposant : ETHYPHARM [FR/FR]; 194 Bureaux de la  
Colline Bâtiment D, F-92213 St Cloud Cedex (FR).

(72) Inventeurs : DECORTE, Isabelle; 7 rue d'Orléans, Ville-  
reau, F-28150 Beauvilliers (FR). GENDROT, Edouard;  
24 rue de Dreux, F-28500 Garnay (FR). PREVOST,  
Yann; 6 rue de Dreux, F-28170 Tremblay Les Villages  
(FR).

(74) Mandataires : TOUATI, Catherine et al.; Cabinet Plasse-  
raud, 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, BN, BR, BW, BY,  
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,  
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,  
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,  
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,  
ZW.

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

Publiée :

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

(54) Title : ORODISPERSIBLE TABLETS OBTAINED BY COMPRESSION MOULDING

(54) Titre : COMPRIMES ORODISPERSIBLES OBTENUS PAR COMPRESSION MOULAGE

(57) Abstract : The subject matter of the present invention is an orodispersible tablet having a hardness of 30 to 80 N, and preferably 40 to 75 N, a brittleness less than 1% and preferably less than 0.5%, disintegrating in the mouth within 60 seconds and preferably within 40 seconds, comprising an active ingredient in the form of coated microcrystals or microgranules and a mixture of excipients chosen from a group comprising a diluent, a disintegrant, a sweetener, a binder, a levelling agent, a humectant or wetting agent, a lubricant, a flavouring agent, a dye, and mixtures thereof, said mixture of excipients preferably coming in the form of grains, characterised in that said tablet is obtained by a method of compression moulding comprising the following steps; preparing the mixture of recipients by humidification, preferably in the form of grains, having a residual humidity or water level from 0.5% to 7%, preferably from 1% to 5%, and more preferably from 2% to 4%, preparing coated microcrystals or microgranules of the active ingredient, mixing the coated microcrystals or microgranules of the active ingredient and the wet mixture of excipients as prepared above, said mixture of excipients preferably being in the form of grains, potentially adding to the wet mixture for compression, as prepared above, excipients chosen from the group comprising a levelling agent, a lubricant, a flavouring agent, a sweetener, a dye, and mixtures thereof, compressing the mixture for compression prepared above in order to obtain a tablet, potentially drying the tablet thereby contained.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un comprimé orodispersible présentant une dureté allant de 30 à 80 N, et de préférence de 40 à 75 N, une friabilité inférieure à 1 % et de préférence inférieure à 0,5 %, une désintégration en bouche inférieure à 60 secondes et de préférence inférieure à 40 secondes, comprenant un principe actif sous forme de microcristaux ou de micro granules enrobés et un mélange d'excipients choisis dans le groupe comprenant un diluant, un désintégrant, un édulcorant, un liant, un agent d'écoulement, un humectant ou agent mouillant, un lubrifiant, un agent aromatisant, un colorant et leurs mélanges, ledit mélange d'excipients se présentant de préférence sous forme de grains, caractérisé en ce que ledit comprimé est obtenu par un procédé de compression moulage (« compression molding ») comprenant les étapes suivantes; préparation par humidification du mélange d'excipients,

[Suite sur la page suivante]

WO 2014/096669 A1



---

de préférence sous forme de grains, présentant une humidité résiduelle ou teneur en eau allant de 0,5 % à 7 %, de préférence de 1 à 5 %, et plus préférentiellement de 2 à 4%, préparation de microcristaux ou de microgranules de principe actif enrobés, mélange des microcristaux ou microgranules de principe actif enrobés et du mélange humide d'excipients tel que préparé ci-dessus, ledit mélange d'excipients étant de préférence sous forme de grains, éventuellement, ajout au mélange humide pour compression, tel que préparé ci-dessus, d'excipients choisis dans le groupe comprenant un agent d'écoulement, un lubrifiant, un aromatisant, un édulcorant, un colorant et leurs mélanges, compression du mélange pour compression préparé ci-dessus pour obtenir un comprimé, éventuellement séchage du comprimé ainsi obtenu.

## COMPRIMES ORODISPERSIBLES OBTENUS PAR COMPRESSION MOULAGE

La présente invention se rapporte au domaine de la pharmacie, et plus particulièrement à celui de la galénique.

5 L'invention a pour objet un comprimé orodispersible obtenu par compression moulage (« compression molding »).

Un comprimé orodispersible est une forme solide qui se désintègre ou se dissout dans la bouche, uniquement au contact de la salive, généralement en moins de 60 secondes.

10 Les comprimés orodispersibles représentent une forme galénique en plein essor, qui s'est beaucoup développée au cours des dernières années. En effet, les comprimés orodispersibles présentent de nombreux avantages et sont particulièrement adaptés aux patients ayant des difficultés de déglutition, par exemple chez les enfants et les personnes âgées. Cependant, ces populations ne sont pas les seules à présenter une dysphagie, puisque environ 30 à 50 % de la population est concernée par ce problème. De nombreux adultes sont  
15 également concernés, et notamment les patients présentant des troubles psychiatriques, mais aussi ceux souffrant de troubles thyroïdiens, de la maladie de Parkinson, de maladies de déficience du système immunitaire (SIDA), de reflux gastro-intestinaux, ainsi que les patients souffrant de nausée, vomissement ou mal des transports. Les comprimés orodispersibles sont également adaptés aux personnes n'ayant pas un accès facile à l'eau, notamment lors de  
20 voyages. Un autre avantage desdits comprimés est qu'ils permettent une utilisation pratique et discrète.

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

Un grand nombre de méthodes pour l'obtention de comprimés orodispersibles a été mis au point durant les dernières années.

Cependant il existe toujours à ce jour certaines caractéristiques limitant le développement industriel des comprimés orodispersibles, notamment leur friabilité trop  
30 importante et leur goût et sensation en bouche parfois désagréables.

Ainsi, même si les comprimés orodispersibles restent une forme assez répandue et appréciée des patients, notamment pour leur utilisation pratique et rapide, une étude effectuée par la Demanderesse a montré que le goût et la sensation en bouche d'un comprimé semblent être les paramètres les plus importants pour les patients, et donc le mauvais goût et/ou la

sensation désagréable en bouche sont une des causes majeures de la non-observance des traitements médicaux, et donc de leur non-réussite.

L'un des buts de l'invention est donc d'obtenir un comprimé orodispersible présentant une sensation agréable en bouche et/ou un goût agréable en bouche.

5 Plus précisément, l'un des buts de l'invention est d'obtenir un comprimé orodispersible présentant un temps de désintégration (désagrégation) dans la bouche inférieur à 60 secondes, de préférence inférieur à 40 secondes, et plus préférentiellement encore inférieur à 30 secondes, qui présente une friabilité satisfaisante tout en présentant une sensation agréable et un goût agréable en bouche.

10 Dans la demande WO 03/039520, les comprimés orodispersibles décrits sont obtenus par une méthode dite de « compression directe », dont les principales étapes sont résumées dans la figure 1. Cependant cette méthode de compression directe n'est pas toujours pleinement satisfaisante, notamment en termes de friabilité et temps de désagrégation des comprimés ainsi obtenus.

15 Il a maintenant été trouvé de façon surprenante par la Demanderesse que des comprimés orodispersibles aux propriétés très satisfaisantes, telles que décrites ci-dessus, pouvaient être obtenus lorsqu'ils étaient préparés par un procédé de compression moulage, encore appelé « compression molding » par l'homme de l'art.

20 Le molding (ou moulage en français) est une méthode selon laquelle les comprimés sont formés par compression d'une poudre humide, par solidification d'un gel ou par évaporation d'un solvant. Dans les trois cas, le séchage des comprimés ou évaporation du solvant a lieu après la mise en forme des comprimés. Il existe trois méthodes différentes dites de molding : la technique de « compression molding », de « heat molding » et de « no-vacuum lyophilisation ».

25 Classiquement, la méthode de « compression molding » est basée sur la compression d'un mélange humide. Cette méthode comprend plusieurs étapes : un mélange de poudres est mouillé par un solvant hydro alcoolique, puis ce mélange humide est comprimé à des forces de compression plus faibles que celles utilisées en compression directe, ce qui entraîne une structure très poreuse. La grande porosité des comprimés ainsi obtenus permet une  
30 désintégration très rapide (de 5 à 15 secondes). Les comprimés sont ensuite séchés pour en retirer le solvant.

Le procédé de « compression molding » emploie le plus souvent des excipients solubles (saccharides), ce qui contribue également à une désintégration rapide et apporte un goût et une sensation en bouche agréables. D'une formulation à l'autre, la dureté peut être très variable.

C'est un paramètre délicat à ajuster, mais il semblerait qu'il soit possible d'obtenir des duretés supérieures à celle obtenues en compression directe.

Dans le brevet US 5,501,861 une méthode de « compression molding » a été développée dans laquelle un mélange humide de principe actif, amidons et sucres est comprimé afin d'obtenir des comprimés poreux, ayant une dureté suffisante pour la fabrication et un temps de désintégration inférieur à 1 minute. Une méthode similaire a également été mise au point dans le brevet US 6,743,443.

Les recherches effectuées par la Demanderesse ont maintenant permis de découvrir que lorsque les comprimés orodispersibles (1) étaient préparés par un procédé de compression moulage et (2) qu'ils présentaient une certaine formulation d'excipients humidifiés, de préférence granulés par humidification, alors lesdits comprimés présentaient des propriétés particulièrement avantageuses, à la fois en terme de dureté, friabilité et sensation en bouche (et bien sûr en temps de désintégration).

Selon un premier objet, la présente invention porte sur un comprimé orodispersible présentant une dureté allant de 30 à 80 N, et de préférence de 40 à 75 N, une friabilité inférieure à 1 % et de préférence inférieure à 0,5 %, une désintégration en bouche inférieure à 60 secondes et de préférence inférieure à 40 secondes, comprenant un principe actif sous forme de microcristaux ou de microgranules enrobés et un mélange d'excipients choisis dans le groupe comprenant un diluant, un désintégrant, un édulcorant, un liant, un agent d'écoulement, un humectant ou agent mouillant, un lubrifiant, un agent aromatisant, un colorant et leurs mélanges, ledit mélange d'excipients se présentant de préférence sous forme de grains, caractérisé en ce que ledit comprimé est obtenu par un procédé de compression moulage (« compression molding ») comprenant les étapes suivantes :

- préparation par humidification du mélange d'excipients, de préférence sous forme de grains, présentant une humidité résiduelle ou teneur en eau allant de 0,5 % à 7 %, de préférence de 1 à 5 %, et plus préférentiellement de 2 à 4%,

- préparation de microcristaux ou de microgranules de principe actif enrobés,
- mélange des microcristaux ou microgranules de principe actif enrobés et du mélange humide d'excipients tel que préparé ci-dessus, ledit mélange d'excipients étant de préférence sous forme de grains,

- éventuellement, ajout au mélange humide pour compression, tel que préparé ci-dessus, d'excipients choisis dans le groupe comprenant un agent d'écoulement, un lubrifiant, un aromatisant, un édulcorant, un colorant et leurs mélanges,

- compression du mélange pour compression préparé ci-dessus pour obtenir un comprimé,

- éventuellement séchage du comprimé ainsi obtenu.

Le mélange humide d'excipients peut se trouver soit sous forme d'une poudre humide,  
5 soit sous forme de grains humides.

Les termes « mélange humide d'excipients » ou « mélange d'excipients humides » ont la même signification et pourront être utilisés indifféremment dans ce qui suit.

Lorsque le mélange humide d'excipients est sous forme de grains humides, les propriétés de compression du mélange lors de la préparation du comprimé sont améliorées.  
10 Ainsi selon l'invention, le mélange humide d'excipients se présente de préférence sous forme de grains humides d'excipients.

Par « humidification », on entend une étape de mouillage du mélange d'excipients. Cette première étape du procédé se distingue d'une granulation humide laquelle comprend l'utilisation d'une quantité de solvant beaucoup plus importante de façon à mouiller le  
15 mélange et à augmenter la granulométrie du mélange. Lors de la granulation humide, une étape de séchage des grains est également nécessaire avant de comprimer le mélange.

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

Le temps de désintégration (ou désagrégation) dans la bouche correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désintégration (désagrégation) du comprimé au contact de la salive. Ce temps de  
25 désintégration correspond au temps de désintégration *in vivo*.

On peut également mesurer le temps de désintégration *in vitro* des comprimés orodispersibles selon l'invention. Ce temps de désintégration est mesuré selon la Pharmacopée Européenne 2.9.1 sur un appareil Erweka ZT 31 ou tout autre appareil de mesure du temps de désintégration des comprimés, correspondant à la Pharmacopée Européenne 2.9.1. Le temps  
30 de désintégration *in vitro* des comprimés selon l'invention est de 10 à 20 secondes.

Les comprimés obtenus par compression moulage sont aussi durs que ceux obtenus par compression directe, mais ils présentent l'avantage de se désintégrer plus rapidement que ceux obtenus par compression directe.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le mélange d'excipients comprend au moins un humectant.

Selon l'invention, les termes « humectant » ou « agent humectant » ont la même signification que « agent mouillant » et pourront donc être utilisés indifféremment dans ce qui  
5 suit.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, l'humectant est choisi dans le groupe comprenant les poloxamers, de préférence le « poloxamer 188 » ou le « poloxamer 407 », les macrogols, les macrogolglycérides, les polysorbates, ledit humectant étant de préférence un macrogolglycéride tel que le stéaroyl macrogol-32 glycéride ou le lauroyl  
10 macrogol-32 glycéride commercialisé sous la dénomination Gelucire ® 44/14.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le mélange d'excipients, de préférence sous forme de grains, comprend :

- de 65 à 90 %, et de préférence de 70 à 80 %, d'un diluant choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le maltitol et leurs mélanges, ledit diluant étant  
15 de préférence le mannitol commercialisé sous la dénomination Mannitol 60,

- de 2 à 25 %, et de préférence de 10 à 20 %, d'un désintégrant choisi dans le groupe comprenant la crospovidone, la croscarmellose sodique (AcDiSol®), le carboxyméthylamidon sodique (Explotab ®) et leurs mélanges, ledit désintégrant étant de préférence la crospovidone commercialisée sous la dénomination Polyplasdone ® XL,

- de 1 à 8 %, et de préférence de 3 à 5 %, d'un édulcorant choisi dans le groupe comprenant l'aspartam, l'acesulfame de potassium, la saccharinate de sodium, le sucralose et leurs mélanges, ledit édulcorant étant de préférence l'aspartam,  
20

- de 3 à 10 %, et de préférence de 5 à 8 %, d'un liant choisi dans le groupe comprenant l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, la gomme arabique, l'amidon de maïs, l'amidon pré-gélatinisé, les maltodextrines et leurs mélanges, ledit liant étant de préférence la gomme arabique et/ou l'hydroxypropylcellulose commercialisée sous la dénomination L-HPC  
25 LH 21,

- de 0 à 5 %, et de préférence de 1 à 3 %, d'un agent d'écoulement choisi dans le groupe comprenant de la silice, de préférence celle commercialisée sous la dénomination Syloid ®  
30 244 FP, de la silice colloïdale hydrophobe, de préférence celle commercialisée sous la dénomination Aerosil ® R 972, de la silice précipitée, de préférence celle commercialisée sous la dénomination Aerosil ® 200, et leurs mélanges,

- de 0 à 5 %, et de préférence de 0,1 à 3 %, d'un humectant, ledit humectant étant tel que défini précédemment,

- de 0 % à 5 % d'un lubrifiant, ledit lubrifiant étant de préférence un lubrifiant hydrophile choisi dans le groupe comprenant le stéaryl fumarate de sodium, le lauryl sulfate de sodium, ledit lubrifiant hydrophile étant de préférence le stéaryl fumarate de sodium commercialisé par exemple sous la dénomination Pruv ®,

- 5       - de 0 à 8 %, et de préférence de 0,5 à 4 %, d'un agent aromatisant et/ou d'un colorant,  
      - de l'eau qsp 100 %,

les pourcentages étant des pourcentages en poids par rapport au poids total du mélange d'excipients, ledit mélange d'excipients se présentant de préférence sous forme de grains.

10       L'agent aromatisant et le colorant pouvant entrer dans la constitution du mélange d'excipients, de préférence sous forme de grains, sont choisis parmi ceux qui sont pharmaceutiquement acceptables. Ils sont choisis selon les caractéristiques organoleptiques souhaitées pour le comprimé orodispersible et de façon à masquer au mieux le goût résiduel du principe actif.

15       Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la préparation du mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains, est effectuée par humification du mélange d'excipients, de préférence sous forme de grains, à l'aide d'une solution d'humidification choisie dans le groupe comprenant de l'eau, une solution aqueuse d'humidification, un humectant ou agent mouillant, une solution alcoolique et leurs mélanges, ladite solution d'humidification étant incorporée dans le mélange d'excipients, de préférence  
20       sous forme de grains, en une quantité permettant d'obtenir un mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains, présentant une humidité résiduelle allant de 0,5 % à 7 %, de préférence de 1 à 5 %, et plus préférentiellement de 2 à 4%.

25       Ainsi selon l'invention, un mélange humide d'excipients désigne un mélange d'excipients présentant une humidité résiduelle allant de 0,5 % à 7 %, de préférence de 1 à 5 %, et plus préférentiellement de 2 à 4%.

Dans ce qui précède et dans ce qui suit, lorsque le mélange d'excipients se trouve sous forme de grains, alors le mélange humide d'excipients désigne bien évidemment des grains humides d'excipients.

30       L'humidité résiduelle est mesurée soit par la méthode de Karl Fisher, soit par une balance à dessiccation (15 minutes à 80 °C).

De façon avantageuse, la solution d'humidification comprend une solution aqueuse d'humidification et un humectant, ledit humectant étant de préférence le lauroyl macrogol-32 glycéride commercialisé sous la dénomination Gelucire ® 44/14.



Selon un autre mode de réalisation avantageux, la solution d'humidification comprend de l'eau et un humectant tel que défini ci-dessus.

Selon encore un autre mode de réalisation avantageux, l'eau est utilisée comme solution d'humidification pour la granulation par humidification.

5 Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, certains excipients du comprimé orodispersible ne se trouvent pas dans le mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains, mais sont ajoutés en plus au mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains, dans le mélange pour compression. Ces excipients sont choisis dans le groupe comprenant :

- 10 - de 1 à 5 %, de préférence de 2 à 4 %, d'un agent d'écoulement,  
- de 1% à 5 %, de préférence de 2 à 4 %, d'un lubrifiant,  
- de 0 à 5 %, et de préférence de 0,5 à 4 %, d'un agent aromatisant et/ou d'un colorant, lesdits agents d'écoulement et lubrifiant étant tels que définis précédemment, les pourcentages étant des pourcentages en poids par rapport au poids total du mélange  
15 pour compression.

Ainsi, certains excipients tels que l'agent d'écoulement, le lubrifiant, l'agent aromatisant et/ou le colorant, peuvent être introduits :

- lors de la préparation du mélange humide d'excipients, par exemple lors de la fabrication du grain (granulé) humide d'excipient et/ou,  
20 - après la fabrication du grain humide d'excipient, par mélange lors de la préparation du mélange pour compression.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le mélange pour compression comprend :

- de 5 à 40 %, de préférence de 10 à 30 %, et plus préférentiellement encore de 15 à 25

- 25 % de microcristaux ou de microgranules de principe actif enrobés,  
- de 55 à 95 %, de préférence de 65 à 85 %, et plus préférentiellement encore de 70 à 80 % du mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains,  
- de 0 à 10 %, de préférence de 1 à 7 %, et plus préférentiellement encore de 2 à 5 % d'excipients ne se trouvant pas dans le mélange humide d'excipients, de préférence sous  
30 forme de grains,

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le mélange pour compression est comprimé à l'aide de forces de compression allant de 8 à 22 kN (kNewtons), de préférence de 10 à 20 kN, et plus préférentiellement encore de 12 kN à 18 kN.

5 Selon un autre mode de réalisation avantageux, le séchage du comprimé obtenu à l'issue de l'étape de compression, est effectué à une température allant de 35 à 65 °C, de préférence de 45 à 55 °C, pendant un temps allant de 30 min à 3 heures, et de préférence de 1 à 2 heures.

A titre indicatif, le comprimé orodispersible de l'invention avant séchage présente une dureté allant de 45 à 80 N, et de préférence de 50 à 75 N, tandis qu'après séchage il présente une dureté allant de 30 à 70 N, et de préférence de 30 à 65 N.

10 La méthode de mesure de la dureté provient de la Pharmacopée Européenne 2.9.8.

A titre indicatif, le comprimé orodispersible de l'invention avant séchage présente une friabilité inférieure à 0,8%, et de préférence allant de 0,2 à 0,7%, tandis qu'après séchage il présente une friabilité inférieure à 0,4%, et de préférence allant de 0,1 à 0,3%.

15 La friabilité est mesurée est mesurée sur un appareil Erweka TA 10 selon la méthode décrite à la Pharmacopée Européenne (édition 7, chapitre 2.9.7.) En raison de cette friabilité satisfaisante, il est possible d'utiliser des méthodes industrielles classiques de transfert et de conditionnement des comprimés ne nécessitant pas de précautions particulières et permettant une grande rapidité d'exécution.

20 La présente invention a encore pour objet un procédé de préparation d'un comprimé orodispersible comprenant les étapes de:

- préparation par humidification d'un mélange d'excipients, ledit mélange d'excipients se trouvant de préférence sous forme de grains, ledit mélange d'excipients étant choisi dans le groupe comprenant un diluant, un désintégrant, un édulcorant, un liant, un agent d'écoulement, un humectant ou agent mouillant, un lubrifiant, un agent aromatisant, un colorant et leurs mélanges, ledit mélange d'excipients présentant une humidité résiduelle ou teneur en eau allant de 0,5 % à 7 %, de préférence de 1 à 5 %, et plus préférentiellement de 2 à 4%,

- préparation de microcristaux ou de microgranules de principe actif enrobés,  
- mélange des microcristaux ou microgranules de principe actif enrobés d'une part et du mélange humide d'excipients d'autre part, ledit mélange humide d'excipients se trouvant de préférence sous forme de grains humides d'excipients,

30 - éventuellement, ajout au mélange humide pour compression, tel que préparé ci-dessus, d'excipients choisis dans le groupe comprenant un agent d'écoulement, un lubrifiant, un arôme, un édulcorant et leurs mélanges,

- compression du mélange pour compression préparé ci-dessus pour obtenir un comprimé,

- éventuellement séchage du comprimé ainsi obtenu.

Lesdits excipients utilisés dans le procédé de préparation de l'invention, et en particulier  
5 lesdits diluant, désintégrant, édulcorant, liant, agent d'écoulement, humectant, lubrifiant, agent aromatisant et colorant sont tels que définis précédemment quant à leur nature et/ou quantité.

Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention, le mélange d'excipients comprend au moins un humectant choisi dans le groupe comprenant les  
10 poloxamers, de préférence le « poloxamer 188 » ou le « poloxamer 407 », les macrogols, les macrogolglycérides, les polysorbates, ledit humectant étant de préférence un macrogolglycéride tel que le stéaroyl macrogol-32 glycéride ou le lauroyl macrogol-32 glycéride commercialisé sous la dénomination Gelucire ® 44/14.

Selon un autre mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention, la préparation  
15 du mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains, est effectuée par humidification du mélange d'excipients à l'aide d'une solution d'humidification choisie dans le groupe comprenant de l'eau, une solution aqueuse d'humidification, un humectant, une solution alcoolique et leurs mélanges, ladite solution d'humidification étant incorporée dans le mélange d'excipients en une quantité permettant d'obtenir un mélange d'excipients présentant  
20 une humidité résiduelle telle que définie ci-dessus, ledit mélange humide d'excipients étant de préférence sous forme de grains humides.

L'invention porte également sur un comprimé orodispersible susceptible d'être obtenu selon le procédé tel que décrit ci-dessus, caractérisé en ce qu'il présente :

- une dureté allant de 30 N à 80 N, de préférence de 40 à 75 N et/ou,
- 25 - une friabilité inférieure à 1%, et de préférence inférieure à 0,5 %.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, le comprimé orodispersible tel que défini ci-dessus présente en outre :

- pas ou peu d'effet noyau en bouche, et/ou
- une texture agréable en bouche et/ou un goût agréable en bouche.

30 Au sens de la présente invention, « l'effet noyau » caractérise une agglomération plus importante des particules au centre du comprimé, qui reste dur plus longtemps et persiste en bouche alors que les couches extérieures du comprimé se désagrègent plus rapidement.

Ainsi s'il existe un effet noyau, le temps de désagrégation en bouche est allongé. De manière préférée, l'effet noyau doit être le plus faible possible.

Au sens de l'invention, une sensation agréable en bouche désigne une texture agréable en bouche, c'est-à-dire l'absence de sensation pâteuse ou granuleuse, et/ou un goût agréable en bouche.

A titre d'exemple, le comprimé orodispersible de l'invention présente :

- 5 - une masse allant de 200 à 600 mg, et de préférence de 300 à 500 mg,
- une épaisseur allant de 1 à 5 mm, et de préférence de 2 à 4 mm
- un diamètre de 8 à 14 mm, et de préférence de 9 à 12 mm.

Ainsi de tels comprimés sont d'une taille trop importante pour être avalés, mais peuvent facilement être placés dans la cavité buccale, sur la langue où ils se désintègrent du fait de la présence de la salive et de la pression naturelle exercée entre la langue et le palais lorsque la bouche est refermée.

Selon un autre mode de réalisation, les comprimés peuvent comprendre au moins une encoche permettant leur rupture afin d'administrer une quantité moindre de principe actif.

Le comprimé orodispersible de l'invention est adapté pour la mise en œuvre de tout type de principe actif se présentant sous forme de microcristaux ou pouvant être granulé.

A titre d'exemple, le principe actif pourra être choisi dans le groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques, les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

Le comprimé orodispersible de l'invention est particulièrement adapté aux principes actifs utiles dans les traitements destinés aux enfants ou aux personnes âgées compte tenu de leur facilité de prise.

Le principe actif est présent dans le comprimé orodispersible sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés.

Les particules de principes actifs présentent une taille allant de 10 à 500 µm.

L'enrobage des microcristaux ou microgranules de principe actif peut être effectué selon  
5 l'une des méthodes décrites dans les demandes de brevet FR9109245, FR9704234, FR9806384 et FR0014803.

La composition de la couche fonctionnelle d'enrobage est choisie en fonction des caractéristiques de masquage de goût et/ou de libération de principe actifs souhaitées.

Selon un mode de réalisation préféré de lorsque le mélange d'excipients est sous forme  
10 de grains, lesdits grains présentent une granulométrie médiane l'invention, comprise entre + 30 % et - 30 %, de préférence entre + 10 % et - 10%, par rapport à la dimension des microcristaux ou microgranules enrobés.

Selon un mode de réalisation avantageux le comprimé orodispersible de l'invention est tel que la dimension moyenne des microcristaux ou microgranules de principe actif enrobés  
15 est de 100 µm à 500 µm, de préférence de 200 µm à 400 µm et la dimension des grains d'excipients est de 70 µm à 650 µm, de préférence de 180 µm à 440 µm.

L'invention sera mieux comprise à la lumière des exemples non limitatifs et purement illustratifs suivants et des figures.

Dans ce qui suit les abréviations suivantes seront utilisées :

20 PA : Principe Actif

ODT : "Orally Disintegrating Tablet", à savoir « comprimé orodispersible »

FT ou ODT FT : comprimé orodispersible Flashatb® de référence (obtenu par compression directe)

CD ou ODT CD : comprimé orodispersible obtenu par compression directe

25 Hum ou ODT Hum : comprimé orodispersible obtenu selon le procédé de l'invention

HR : Humidité résiduelle, teneur en eau

KF : Karl Fischer

LOD : « Loss on Drying », à savoir « perte à la dessiccation »

m/m : masse/masse

30 Moy. : moyenne

NE : non effectué

Les figures 1 à 5 permettent d'une part d'illustrer une méthode de l'art antérieur de préparation des comprimés orodispersibles, et d'autre part d'illustrer les exemples ci-dessous.

La figure 1 représente les principales étapes de la méthode de compression directe utilisée dans la demande WO 03/039520 déposée au nom de la demanderesse

La figure 2 représente la méthode de « compression molding » selon l'invention.

Les figures 3 et 4 représentent respectivement la friabilité et le temps de désagrégation *in vitro* des comprimés orodispersibles « FT », « CD » et « Hum » ayant une dureté de 50 N (fig. 3) et 70 N (fig. 4).

La figure 5 représente les résultats des essais *in vivo* (effet noyau, sensation en bouche et temps de désagrégation *in vivo*) des comprimés orodispersibles « FT », « CD » et « Hum » ayant une dureté de 50 N.

### **EXEMPLES**

Tous les ODT testés ci-après sont des placebos. Cependant, pour mimer le principe actif, 20 % de « Neutres », à savoir un « mime » des granules enrobés de principe actif, présentant un diamètre allant de 500 à 600 µm de diamètre, ont été incorporés dans les ODT.

En effet, tous les principes actifs utilisés par la Demanderesse dans les ODT sont enrobés afin de masquer leur goût, ce qui explique une taille des particules assez importante. Le grade particulier de Neutres a été choisi pour des raisons de disponibilités industrielles.

Des comprimés orodispersibles tels qu'obtenus dans la demande WO 03/039520, par compression directe, sont indifféremment représentés dans ce qui suit par « Flashtab ® », FT ou ODT FT, et sont préparés afin de pouvoir les comparer aux ODT de l'invention (représentés dans ce qui suit par Hum ou ODT Hum).

#### **Exemple 1 (Comparatif): Préparation des « ODT FT » par compression directe**

##### **Matériels et méthodes**

Les matières premières utilisées dans les ODT FT sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1 :

| Noms                      | Fabricant     | Fonction           |
|---------------------------|---------------|--------------------|
| Neutres 500/600           | NP Pharm      | Mime le PA         |
| Pearlitol® SD 200 et 160C | Roquette      | Diluant            |
| Polyplasdone® XL          | ISP           | Désintégrant       |
| Aspartam                  | Ajimoto       | Edulcorant         |
| Syloid® 244 FP            | Grace Davison | Agent d'écoulement |
| Stéarate de magnésium     | Peter Greven  | Lubrifiant         |

La préparation des mélanges se fait dans un Lodige type FM 50 E (mélangeur granulateur à socs) puis dans des mélangeurs cubiques Frogerais 27 ou 60 L.

Le séchage se fait dans une étuve Binder APT.line™ FP équipée de plateaux perforés.

5 Le mélange est comprimé sur une presse rotative Fette P1200 équipée d'une assistance mécanique à l'alimentation.

La masse, l'épaisseur et la dureté des comprimés sont contrôlées sur un Checkmaster 4 Fette.

La friabilité est mesurée sur un appareil Erweka TA 10 selon la méthode décrite à la Pharmacopée Européenne (édition 7, chapitre 2.9.7.)

10 Les tests de désagréation *in vitro* sont réalisés sur 6 comprimés ODT FT sur un appareil Erweka ZT 31.

La mesure de l'humidité résiduelle est mesurée sur un Karl Fischer Mettler Toledo DL 31, ainsi que sur un Moisture Analyser Mettler Toledo HR 83 et Sartorius MA 100.

15 Les mesures de densité sont effectuées sur un appareil Tap density Vankel selon la méthode décrite à la Pharmacopée Européenne (édition 7.0, chapitre 2.9.34.) L'indice de Carr est également calculé selon la Pharmacopée Européenne.

Le tableau 2 ci-dessous représente la composition du mélange pour compression des ODT FT.

Tableau 2 : ODT FT

| Noms                  | Pourcentages |
|-----------------------|--------------|
| Neutres 500/600       | 20,0         |
| Pearlitol® SD 200     | 42,0         |
| Pearlitol® 160C       | 26,5         |
| Polyplasdone® XL      | 7,0          |
| Aspartam              | 2,0          |
| Syloid® 244 FP        | 1,0          |
| Stéarate de magnésium | 1,5          |
| <b>TOTAL</b>          | 100,0        |

20

Les ODT FT de référence sont fabriqués par compression directe. Le mélange est comprimé sur une presse rotative FETTE P1200, avec des poinçons de type rond, plat, chanfrein de 12 mm de diamètre. Les valeurs cibles de dureté sont 50 et 70 N.

25 On mesure la masse, l'épaisseur, la dureté, la friabilité et le temps de désintégration des comprimés obtenus. Les mesures de masse, d'épaisseur et de dureté sont effectuées sur 10 comprimés de 12 mm de diamètre.

Des essais *in vivo* ont été réalisés sur les ODT FT. Ces tests ont été réalisés par 11 adultes volontaires. Chaque volontaire testait en moyenne 4 à 6 comprimés, avec la possibilité de boire entre chaque prise si besoin. Chaque comprimé a été testé par 3 personnes.

Les paramètres évalués sont :

- 5 - le temps de désagrégation en bouche *in vivo* (chronométré),
- la présence ou non d'un effet noyau,
- la sensation en bouche.

### **Résultats et discussion**

- 10 Le tableau 3 ci-dessous indique les caractéristiques des ODT FT (dont la composition est indiquée dans le tableau 2), en fonction des forces de compression exercées.

Tableau 3 : ODT FT

| Dureté<br>(N) | Force de<br>compression<br>(kN) | Séchage<br>(h) | Masse<br>(mg) | Epaisseur<br>(mm) | Friabilité<br>(%) | Désag. <i>in vitro</i> (s) |      | Ecoulement<br>du mélange |
|---------------|---------------------------------|----------------|---------------|-------------------|-------------------|----------------------------|------|--------------------------|
|               |                                 |                |               |                   |                   | min                        | max  |                          |
| 46            | 11,0                            | 0              | 447           | 3,46              | 0,41              | 12,7                       | 17,7 | Bon                      |
| 73            | 15,7                            | 0              | 445           | 3,33              | 0,15              | 16,2                       | 21,9 |                          |

- 15 Le tableau 4 ci-dessous représente les essais *in vivo* pour lesdits ODT FT (obtenus par compression directe).

Tableau 4

| Désag. en bouche (s) | Effet noyau | Sensation en bouche             |
|----------------------|-------------|---------------------------------|
| 33                   | important   | Désagrégation longue à démarrer |

- 20 En bouche, les comprimés présentent un effet noyau important, une sensation assez agréable mais une désagrégation longue à démarrer, bien que le temps de désintégration soit satisfaisant.

### **Exemple 2**

Les matières premières utilisées sont indiquées dans le tableau 5 ci-dessous.



Tableau 5

| Noms            | Fabricant      | Fonction              |
|-----------------|----------------|-----------------------|
| Neutres 500/600 | NP Pharm       | mime le PA            |
| Mannitol 60     | Roquette       | Diluant               |
| Polypladone® XL | ISP            | Désintégrant          |
| Aspartam        | Ajimoto        | Edulcorant            |
| Syloid® 244 FP  | Grace Davison  | Agent d'écoulement    |
| Aerosil® R 972  | Evonik         | Agent d'écoulement    |
| L-HPC LH 21     | Seppic         | Liant et désintégrant |
| Pruv®           | JRS Pharma     | Lubrifiant hydrophile |
| Aerosil® 200    | Evonik         | Agent d'écoulement    |
| Gomme arabique  | Carlo Erba     | Liant                 |
| Gelucire® 44/14 | Gattefossé     | Humectant             |
| AcDiSol®        | FMC Biopolymer | Désintégrant          |
| Explotab®       | JRS Pharma     | Désintégrant          |

Les appareils utilisés sont les mêmes que ceux décrits dans l'exemple 1 ci-dessus.

- 5 Le mélange sous forme de grains est préparé dans le Lodige, puis les excipients pour compression sont ajoutés en phase externe (Syloid®, Aerosil®, Pruv®) avec les Neutres 500/600. Ce mélange est comprimé en utilisant des poinçons (type rond, plat, chanfrein) de 12 mm.

Les valeurs cibles de dureté 50 et 70 N sont visées pour chaque essai.

- 10 Pour chaque type de comprimé obtenu, la masse, l'épaisseur, la dureté, la friabilité et le temps de désintégration sont mesurés. Les mesures de masse, épaisseur et dureté sont effectuées sur 10 comprimés.

Pour l'essai en compression directe, les tests de friabilités et désagregation n'ont été réalisés qu'une seule fois en raison de la faible taille des lots.

- 15 Pour tous les essais suivants avec humidification, les tests ont été réalisés 3 fois à partir d'un même lot. Les comprimés sont conservés dans des flacons en verre afin de les protéger de l'humidité.

Pour les tests *in vivo*, la méthode est la même que celle décrite à l'exemple 1.

- 20 A l'aide de ces matières premières, ont été préparés des comprimés par compression directe ODT CD (à titre de comparaison) et des comprimés selon l'invention par compression moulage.

**Préparation des ODT CD (comparatif)**

Le tableau 6 ci-dessous indique la composition centésimale du mélange pour compression permettant d'obtenir un ODT CD, l'humidité relative de ce mélange est donnée dans le tableau 7.

**Tableau 6 : ODT CD**

| Noms            | Pourcentages  |
|-----------------|---------------|
| Neutres 500/600 | 20,00         |
| Mannitol 60     | 53,00         |
| Polyplasdone XL | 13,40         |
| Aspartam        | 4,50          |
| L-HPC LH 21     | 4,70          |
| Syloid® FP 244  | 0,90          |
| Aerosil® R 972  | 2,00          |
| Pruv®           | 1,50          |
| <b>Total</b>    | <b>100,00</b> |

**Tableau 7**

|                          | LOD (%) | KF (%) |
|--------------------------|---------|--------|
| Mélange pour compression | 1,4     | 1,5    |

La compression est réalisée sur le même type d'appareillage que dans l'exemple 1, à deux forces de compression distinctes pour viser une dureté de 50N ou 70N.

Les mêmes tests que dans l'exemple 1 ont été réalisés.

Le tableau 8 ci-dessous indique les caractéristiques des ODT CD (obtenus par compression directe).

**Tableau 8**

| Dureté (N) | Force de compression (kN) | Séchage (h) | Masse (mg) | Epaisseur (mm) | Friabilité (%) | Désag. <i>in vitro</i> (s) |     |
|------------|---------------------------|-------------|------------|----------------|----------------|----------------------------|-----|
|            |                           |             |            |                |                | min                        | max |
| 46         | 20,0                      | 0           | 457        | 3,41           | 0,50           | 21                         | 24  |

Les résultats des essais *in vivo* sont donnés dans le tableau 9.

**Tableau 9 : ODT CD**

| Désag. en bouche (s) | Effet noyau | Sensation en bouche                 |
|----------------------|-------------|-------------------------------------|
| 30                   | important   | Désagrégation longue, un peu pâteux |

**Préparation de comprimés selon l'invention (méthode de compression moulage)**

Une formule similaire à celle de l'essai en compression directe est reprise, mais en utilisant cette fois la méthode d'humidification (Hum). Le mélange pour compression est préparé à partir d'un mélange humide d'excipients sous forme de grains humides mélangés aux Neutres 500/600.

Une partie des excipients forme les grains, l'autre partie des excipients (à savoir ceux qui ne forment pas les grains d'excipients) est ajoutée en phase externe.

Dans un premier temps, on prépare des grains d'excipients présentant la composition centésimale donnée dans le tableau 10.

Une valeur de 3 % d'humidité résiduelle (HR) est ciblée pour les grains d'excipients. La quantité d'eau est ajoutée au fur et à mesure, avec contrôles réguliers de LOD, jusqu'à obtenir la valeur de HR souhaitée (3%).

Tableau 10

| Noms            | Pourcentages<br>(extrait sec) | Pourcentages |
|-----------------|-------------------------------|--------------|
| Mannitol 60     | 71,14                         | 69.59        |
| Polyplasdone XL | 17,85                         | 17.46        |
| Aspartam        | 3,36                          | 3.29         |
| L-HPC LH 21     | 6,31                          | 6.17         |
| Syloid FP 244   | 1,34                          | 1.31         |
| <b>Eau</b>      |                               | 2,22         |
| <b>Total</b>    | 100                           | 100          |

On mélange ensuite les grains d'excipients avec les Neutres 500/600 et les excipients supplémentaires, afin d'obtenir le mélange pour compression dont la composition centésimale est donnée dans le tableau 11.

Tableau 11

| Noms                                      | Pourcentages |
|---|--------------|
| Neutres 500/600                           | 20,09        |
| Mélange d'excipients sous forme de grains | 76,00        |
| Syloid FP 244                             | 1,95         |
| Pruv®                                     | 1,95         |
| <b>Total</b>                              | 100,00       |

Le tableau 12 ci-dessous représente l'humidité résiduelle mesurée pour le mélange d'excipients humides, sous forme de grains humides, et pour le mélange pour compression dont les compositions sont respectivement données dans les tableaux 11 et 12.

Tableau 12

|   | LOD (%) | KF (%) |
|---|---------|--------|
| Mélange d'excipients sous forme de grains | 3,0     | 2,9    |
| Mélange pour compression                  | 2,6     | 2,7    |

5

Pour tous les essais d'humidification, le taux d'HR est mesuré sur les comprimés grâce à la méthode de Karl Fischer.

L'humidité résiduelle est d'environ 3 % pour les comprimés sans séchage (ODT Hum non séchés), et d'environ 1,5 % pour les comprimés séchés pendant 2 heures (ODT Hum séchés).

10

Le mélange pour compression est comprimé en utilisant le même appareillage que dans l'exemple 1 et à deux forces de compression distincte pour atteindre des valeurs de dureté de 50N ou 70N. La dureté des comprimés est mesurée sur les comprimés sortant de la comprimeuse ou après séchage pendant 1 h ou 2h à 50 °C.

15

Le tableau 13 ci-dessous donne les caractéristiques des ODT Hum de l'invention, lesdites caractéristiques dépendant de la force de compression exercée (12,5 kN ou 16, 4 kN) et de la durée du séchage (0, 1 ou 2 h).

Tableau 13

| Dureté<br>(N) | Force de<br>compression<br>(kN) | Séchage<br>(h) | Masse<br>(mg) | Epaisseur<br>(mm) | Friabilité<br>(%) | Désag. <i>in vitro</i> (s) |      | Indice<br>de<br>Carr |
|---------------|---------------------------------|----------------|---------------|-------------------|-------------------|----------------------------|------|----------------------|
|               |                                 |                |               |                   |                   | min                        | max  |                      |
| 48            | 12,5                            | 0              | 450           | 3,26              | 0,69              | 13,6                       | 15,8 | 21                   |
| 43            |                                 | 1              | 444           | 3,27              | 0,43              | 13,6                       | 16,5 |                      |
| 41            |                                 | 2              | 444           | 3,26              | 0,48              | 14,4                       | 16,2 |                      |
| 73            | 16,4                            | 0              | 450           | 3,16              | 0,22              | 13,7                       | 17,6 |                      |
| 59            |                                 | 1              | 443           | 3,16              | 0,13              | 15,8                       | 20,1 |                      |
| 56            |                                 | 2              | 439           | 3,42              | 0,07              | 16,0                       | 17,8 |                      |

20

Le tableau 14 représente les essais *in vivo* pour des comprimés ODT Hum à 50N.

Tableau 14 : ODT Hum 50 N

| Dureté (N) | Temps de séchage (h) | Désag. en bouche (s) | Effet noyau | Sensation en bouche     |
|------------|----------------------|----------------------|-------------|-------------------------|
| 50         | 0                    | 26                   | Pas ou peu  | Pas granuleux, agréable |
|            | 2                    | 24                   | faible      | Un peu plus pâteux      |

Les différents comprimés obtenus par les méthodes de compression directe (ODT CD) et humidification (ODT Hum) sont comparés entre eux et aux comprimés Flashtab® (ODT FT de l'exemple 1) selon leur friabilité, leur temps de désagrégation en bouche, l'effet noyau et la sensation en bouche. Les procédés sont également comparés en termes de force de compression.

Les résultats obtenus en terme de friabilité et de temps de désagrégation *in vitro*, présentant respectivement une dureté de 50 N et de 70 N sont représentés dans les figures 3 (50 N) et 4 (70 N), au bout de 0, 1 ou 2 h de séchage.

Pour les comprimés de 50 N (figure 3), la friabilité des ODT CD et des ODT Hum sans séchage final (ODT Hum non séchés) est augmentée par rapport celle des ODT FT.

Par contre, la friabilité des ODT Hum après séchage (ODT Hum séchés) reste similaire à celle des ODT FT.

De même, pour les comprimés de 70 N (figure 4), la friabilité des ODT Hum après séchage (ODT Hum séchés) reste similaire à celle des ODT FT.

Concernant le temps de désagrégation *in vitro* des comprimés, il est augmenté par compression directe, alors qu'on note une diminution par humidification, à 50 et 70 N. Cette diminution est moins importante après séchage des comprimés.

La figure 5 donne les résultats des essais *in vivo* (effet noyau, sensation en bouche et temps de désagrégation *in vivo*) des ODT FT, ODT CD et ODT Hum à 50 N. L'effet noyau et la sensation en bouche étaient peu différents avant et après séchage des comprimés.

Il ressort de ces essais que la méthode de compression moulage par humidification permet avantageusement :

- de diminuer l'effet noyau des comprimés (qu'on cherche à avoir le plus faible possible)
- d'améliorer la sensation en bouche (qu'on cherche à avoir la meilleure possible).

Par ailleurs une diminution assez importante du temps de désagrégation en bouche est également notée pour les comprimés selon l'invention. Les résultats sont assez proches avant et après séchage.

En conclusion, le procédé de l'invention permet de diminuer le temps de désagrégation *in vitro* et *in vivo* des comprimés sans impacter leur friabilité. Cette méthode permet aussi d'améliorer la sensation en bouche et de diminuer l'effet noyau, qui sont des paramètres très importants pour une bonne observance des patients.

5

### **Exemple 3**

On prépare des comprimés selon l'invention, en utilisant du Syloid 244FP comme agent d'écoulement à la fois dans les grains d'excipients humides et directement dans le mélange pour compression.

10 Les tableaux 15 et 16 ci-dessous représentent respectivement la composition centésimale du mélange humide d'excipients, sous forme de grains humides, et celle du mélange pour compression.

Tableau 15

| Noms                | Pourcentages (extrait sec) | Pourcentages |
|---------------------|----------------------------|--------------|
| Mannitol 60         | 71,14                      | 69.59        |
| Polyplasdone XL     | 17,85                      | 17.46        |
| aspartam            | 3,36                       | 3.29         |
| L-HPC LH 21         | 6,31                       | 6.17         |
| <b>Syloid 244FP</b> | 1,34                       | 1.31         |
| Eau                 |                            | 2,22         |
| <b>Total</b>        | 100,00                     | 100          |

15 Tableau 16

| Noms   | Pourcentages |
|--|--------------|
| Neutres 500/600                                    | 20,09        |
| Mélange humide d'excipients (sous forme de grains) | 76,00        |
| <b>Syloid 244FP</b>                                | 1,95         |
| Pruv®  | 1,95         |
| <b>Total</b>                                       | 100,00       |

Le tableau 17 ci-dessous représente les valeurs de l'humidité résiduelle mesurée pour le mélange humide d'excipients sous forme de grains et pour le mélange pour compression dont les compositions sont respectivement données aux tableaux 15 et 16.

20

Tableau 17 :

|                              | LOD (%) | KF (%) |
|------------------------------|---------|--------|
| Mélange d'excipients humides | 3.0     | 2,9    |
| Mélange pour compression     | 2.6     | 2.7    |

Le tableau 18 indique les caractéristiques des ODT Hum séchés et non séchés, comprenant du Syloid 244FP en tant qu'agent d'écoulement (voir tab. 15 et 16), en fonction de la force de compression exercée et de la durée de séchage.

Tableau 18

| Dureté (N) | Force de compression (kN) | Séchage (h) | Masse (mg) | Epaisseur (mm) | Friabilité (%) | Désag. <i>in vitro</i> (s) |      | Ecoulement du mélange |
|------------|---------------------------|-------------|------------|----------------|----------------|----------------------------|------|-----------------------|
|            |                           |             |            |                |                | min                        | max  |                       |
| 48         | 12.5                      | 0           | 450        | 3,26           | 0,69           | 13.6                       | 15.8 | à améliorer           |
| 43         |                           | 1           | 444        | 3,27           | 0,43           | 13.6                       | 16.5 |                       |
| 41         |                           | 2           | 444        | 3,26           | 0,48           | 14.4                       | 16.2 |                       |
| 73         | 16.4                      | 0           | 450        | 3,16           | 0,22           | 13.7                       | 17.6 |                       |
| 59         |                           | 1           | 443        | 3,16           | 0,13           | 15.8                       | 20.1 |                       |
| 56         |                           | 2           | 439        | 3,42           | 0,07           | 16,0                       | 17.8 |                       |

**Exemple 4**

On a reproduit l'exemple 3, en remplaçant le Syloid 244FP par de l'Aerosil ® 200.

Le tableau 23 représente les essais *in vivo* des ODT Hum ainsi obtenus.

Les tableaux 19 et 20 ci-dessous représentent respectivement la composition centésimale du mélange humide d'excipients se présentant sous la forme de grains et celle du mélange pour compression.

Tableau 19 : Formule des grains d'excipients

| Noms                 | Pourcentages (extrait sec) | Pourcentages |
|----------------------|----------------------------|--------------|
| Mannitol 60          | 71,14                      | 69,37        |
| Polyplasdone XL      | 17,85                      | 17,41        |
| aspartam             | 3,36                       | 3,28         |
| L-HPC LH 21          | 6,31                       | 6,15         |
| <b>Aerosil ® 200</b> | 1,34                       | 1,31         |
| Eau                  |                            | 2,55         |
| <b>Total</b>         | 100,00                     | 100,00       |

Tableau 20 : Formule du mélange pour compression

| <u>Noms</u>                | <u>Pourcentages</u> |
|----------------------------|---------------------|
| <u>Neutre 500/600</u>      | <u>20.09</u>        |
| <u>Grains d'excipients</u> | <u>76.00</u>        |
| <u>Aerosil® 200</u>        | <u>1.95</u>         |
| <u>Pruv®</u>               | <u>1.95</u>         |
| <u>Total</u>               | <u>100.00</u>       |

Le tableau 21 ci-dessous représente les valeurs de l'humidité résiduelle mesurée pour le  
 5 mélange humide d'excipients, sous forme de grains et pour le mélange pour compression dont  
 les compositions sont respectivement données aux tableaux 19 et 20.

Tableau 21

|                             | <b>LOD (%)</b> | <b>KF (%)</b> |
|-----------------------------|----------------|---------------|
| Mélange humide d'excipients | 2.9            | 2,9           |
| Mélange pour compression    | 3.0            | 2.6           |

Le tableau 22 indique les caractéristiques des ODT Hum séchés et non séchés,  
 10 comprenant de l'Aerosil ® 200 en tant qu'agent d'écoulement (voir tab. 19 et 20), en fonction  
 de la force de compression exercée et de la durée de séchage.

Tableau 22

| <b>Dureté<br/>(N)</b> | <b>Force de<br/>compression<br/>(kN)</b> | <b>Séchage<br/>(h)</b> | <b>Masse<br/>(mg)</b> | <b>Epaisseur<br/>(mm)</b> | <b>Friabilité<br/>(%)</b> | <b>Désag. <i>in vitro</i> (s)</b> |            | <b>Ecoulement<br/>du mélange</b> |
|-----------------------|--|------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|------------|----------------------------------|
|                       |  |                        |                       |                           |                           | <b>min</b>                        | <b>max</b> |                                  |
| 52                    | 14.2                                     | 0                      | 454                   | 3,35                      | 0.63                      | 14.5                              | 16.6       | à<br>améliorer                   |
| 36                    |  | 1                      | 442                   | 3,37                      | 0.49                      | 16.9                              | 18.8       |                                  |
| 37                    |  | 2                      | 446                   | 3,36                      | 0.39                      | 16.3                              | 19.0       |                                  |
| 66                    | 17.5                                     | 0                      | 451                   | 3,28                      | 0.22                      | 14.4                              | 16.1       |                                  |
| 50                    |  | 1                      | 442                   | 3,29                      | 0.13                      | 17.0                              | 18.8       |                                  |
| 47                    |  | 2                      | 339                   | 3,28                      | 0.13                      | 16.7                              | 18.8       |                                  |

Tableau 23 : ODT Hum avec Aerosil ® 200

| <b>Dureté (N)</b> | <b>Temps de<br/>séchage (h)</b> | <b>Désag. en bouche<br/>(s)</b> | <b>Effet noyau</b> | <b>Sensation en<br/>bouche</b> |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| 50                | 0                               | 28                              | Pas ou peu         | Assez agréable                 |
|                   | 2                               | 29                              | Pas ou peu         | Légèrement pâteux              |
| 70                | 0                               | 27                              | Pas ou peu         | Texture agréable               |
|                   | 2                               | 24                              | Pas ou peu         | Texture agréable               |



Le remplacement du Syloid® 244 FP par de l'Aerosil® 200 dans les ODT Hum a peu d'influence sur la friabilité, le temps de désagrégation et la sensation en bouche pour des comprimés à 50 N.

- 5 A 70 N, les ODT Hum contenant de l'Aerosil® 200 ont un temps de désagrégation plus court et moins d'effet noyau que les ODT Hum contenant du Syloid® 244 FP.

### **Exemple 5**

- 10 Des comprimés selon l'invention sont préparés en utilisant comme solution d'humidification une solution aqueuse de Gelucire® 44/14 à deux concentrations différentes: 5% (m/m) et 15% (m/m). La Gelucire ® 44/14 servant d'agent humectant pour le mélange d'excipients.

#### **Exemple 5.1 : Solution aqueuse à 5 % de Gelucire® 44/14**

- 15 Le tableau 20 représente la composition centésimale du mélange humide d'excipients sous forme de grains.

**Tableau 20**

| Noms  | Pourcentages en extrait sec | Pourcentages |
|---|-----------------------------|--------------|
| Mannitol 60                                 | 71,06                       | 69,29        |
| Polyplasdone XL                             | 17,83                       | 17,39        |
| aspartam                                    | 3,35                        | 3,27         |
| L-HPC LH 21                                 | 6,30                        | 6,14         |
| Aerosil® 200                                | 1,34                        | 1,31         |
| <b>Solution de Gelucire® 44/14 à 5% m/m</b> | 0,12                        | 2,55 %       |
| <b>Total</b>                                | 100,00                      | 100,00       |

Le tableau 21 représente la composition du mélange pour compression moulage.

**Tableau 21**

| Noms                | Pourcentages |
|---------------------|--------------|
| Neutres 500/600     | 20,09        |
| Grains d'excipients | 76,00        |
| <b>Aerosil® 200</b> | 1,95         |
| Pruv®               | 1,95         |
| <b>Total</b>        | 100,00       |

20

Le tableau 22 ci-dessous représente les valeurs de l'humidité résiduelle mesurée pour le mélange d'excipients sous forme de grains et pour le mélange pour compression.

Tableau 22

|   | LOD (%) | KF (%) |
|---|---------|--------|
| Mélange d'excipients sous forme de grains | 2,9     | 3,0    |
| Mélange pour compression                  | 2,9     | 2,5    |

Le tableau 23 ci-dessous indique les caractéristiques des ODT Hum séchés et non  
 5 séchés, obtenu par une solution aqueuse de Gelucire® 44/14 à 5% en tant qu'agent humectant, en fonction de la force de compression exercée et de la durée de séchage.

Tableau 23

| Dureté (N) | Force de compression (kN) | Séchage (h) | Masse (mg) | Epaisseur (mm) | Friabilité (%) | Désag. <i>in vitro</i> (s) |      | Ecoulement du mélange |
|------------|---------------------------|-------------|------------|----------------|----------------|----------------------------|------|-----------------------|
|            |                           |             |            |                |                | min                        | max  |                       |
| 51         | 14,0                      | 0           | 449        | 3,34           | 0,76           | 14,8                       | 16,5 | à améliorer           |
| 37         |                           | 1           | 442        | 3,36           | 0,74           | 15,6                       | 17,0 |                       |
| 34         |                           | 2           | 441        | 3,36           | 0,77           | 14,8                       | 17,6 |                       |
| 69         | 18,9                      | 0           | 446        | 3,24           | 0,19           | 14,7                       | 18,3 |                       |
| 56         |                           | 1           | 444        | 3,27           | 0,13           | 15,6                       | 18,0 |                       |
| 53         |                           | 2           | 441        | 3,27           | 0,16           | 16,3                       | 19,6 |                       |

Le tableau 24 ci-dessous représente les essais *in vivo* des ODT Hum comprenant une  
 10 solution aqueuse de Gelucire® 44/14 à 5% en tant qu'agent humectant.

Tableau 24

| Dureté (N) | Temps de séchage (h) | Désag. en bouche (s) | Effet noyau | Sensation en bouche |
|------------|----------------------|----------------------|-------------|---------------------|
| 50         | 0                    | 22                   | Pas ou peu  | Texture agréable    |
|            | 2                    | 22                   | Pas ou peu  | Texture agréable    |

#### Exemple 5.2 : Solution de Gelucire® 44/14 à 15%

15 Les tableaux 25 et 26 ci-dessous représentent respectivement la composition des grains d'excipients et celle du mélange pour la compression, lorsqu'une solution aqueuse à 15 % de Gelucire® 44/14 est utilisée.

Tableau 25

| Noms   | Pourcentages en extrait sec | Pourcentages |
|--|-----------------------------|--------------|
| Mannitol 60                                  | 71,06                       | 69.21        |
| Polypylasdone XL                             | 17,83                       | 17.36        |
| aspartam                                     | 3,35                        | 3.26         |
| L-HPC LH 21                                  | 6,30                        | 6.14         |
| Aerosil® 200                                 | 1,34                        | 1.30         |
| <b>Solution de Gelucire® 44/14 à 15% m/m</b> |                             | 2,68         |
| <b>Total</b>                                 | 100,00                      | 100,00       |

Tableau 26

| Noms                | Pourcentages |
|---------------------|--------------|
| Neutres 500/600     | 20,09        |
| Grains d'excipients | 76,00        |
| <b>Aerosil® 200</b> | 1,95         |
| Pruv®               | 1,95         |
| <b>Total</b>        | 100,00       |

5

Le tableau 27 ci-dessous représente les valeurs de l'humidité résiduelle mesurée pour le mélange d'excipients, sous forme de grains, et pour le mélange pour compression dont les compositions sont respectivement données aux tableaux 25 et 26.

10

Tableau 27

|   | LOD (%) | KF (%) |
|---|---------|--------|
| Mélange d'excipients sous forme de grains | 2,9     | 3,1    |
| Mélange pour compression                  | 2,5     | 2,5    |

Le tableau 28 ci-dessous indique les caractéristiques des ODT Hum séchés et non séchés, obtenu par une solution de Gelucire® 44/14 à 15% en tant qu'agent humectant, en fonction de la force de compression exercée et de la durée de séchage.

15

Tableau 28

| Dureté<br>(N) | Force de<br>compression<br>(kN) | Séchage<br>(h) | Masse<br>(mg) | Epaisseur<br>(mm) | Friabilité<br>(%) | Désag. <i>in vitro</i> (s) |      |
|---------------|---------------------------------|----------------|---------------|-------------------|-------------------|----------------------------|------|
|               |                                 |                |               |                   |                   | min                        | max  |
| 50            | 14,8                            | 0              | 454           | 3,37              | 0,82              | 15,0                       | 17,0 |
| 36            |                                 | 1              | 449           | 3,37              | 0,73              | 17,2                       | 18,9 |
| 34            |                                 | 2              | 447           | 3,35              | 0,81              | 15,7                       | 18,5 |
| 74            | 20,3                            | 0              | 456           | 3,29              | 0,23              | 15,6                       | 17,4 |
| 54            |                                 | 1              | 448           | 3,31              | 0,18              | 16,8                       | 18,0 |
| 52            |                                 | 2              | 447           | 3,28              | 0,22              | 17,5                       | 18,9 |

Le tableau 29 ci-dessous représente les essais *in vivo* des ODT Hum comprenant une solution de Gelucire® 44/14 à 15% en tant qu'agent humectant.

5

Tableau 29

| Dureté (N) | Temps de<br>séchage (h) | Désag. en bouche<br>(s) | Effet noyau | Sensation en<br>bouche |
|------------|-------------------------|-------------------------|-------------|------------------------|
| 50         | 0                       | 21                      | Pas ou peu  | Texture agréable       |
|            | 2                       | 24                      | Pas ou peu  | Texture agréable       |

Il n'y a pas de différence notable entre les ODT Hum comprenant une solution de Gelucire® 44/14 à 5% ou à 15%, en termes de friabilité et temps de désagrégation.

10 Les temps de désagrégation des ODT Hum sont similaires à ceux des ODT FT pour les ODT Hum à 50 N, et légèrement inférieurs pour les ODT Hum à 70 N.

Concernant les essais *in vivo*, l'emploi de Gelucire® 44/14 permet de diminuer l'effet noyau en bouche. La texture même du comprimé est appréciée.

## **REVENDICATIONS**

1. Comprimé orodispersible présentant une dureté allant de 30 à 80 N, et de préférence de 40 à 75 N, une friabilité inférieure à 1 % et de préférence inférieure à 0,5 %, une désintégration en bouche inférieure à 60 secondes et de préférence inférieure à 40 secondes, comprenant un principe actif sous forme de microcristaux ou de microgranules enrobés et un mélange d'excipients choisis dans le groupe comprenant un diluant, un désintégrant, un édulcorant, un liant, un agent d'écoulement, un humectant ou agent mouillant, un lubrifiant, un agent aromatisant, un colorant et leurs mélanges, ledit mélange d'excipients se présentant de préférence sous forme de grains, caractérisé en ce que ledit comprimé est obtenu par un procédé de compression moulage (« compression molding ») comprenant les étapes suivantes :

- préparation par humidification du mélange d'excipients, de préférence sous forme de grains, présentant une humidité résiduelle ou teneur en eau allant de 0,5 % à 7 %, de préférence de 1 à 5 %, et plus préférentiellement de 2 à 4%,

- préparation de microcristaux ou de microgranules de principe actif enrobés,
- mélange des microcristaux ou microgranules de principe actif enrobés et du mélange humide d'excipients tel que préparé ci-dessus, ledit mélange d'excipients étant de préférence sous forme de grains,

- éventuellement, ajout au mélange humide pour compression, tel que préparé ci-dessus, d'excipients choisis dans le groupe comprenant un agent d'écoulement, un lubrifiant, un aromatisant, un édulcorant, un colorant et leurs mélanges,

- compression du mélange pour compression préparé ci-dessus pour obtenir un comprimé,

- éventuellement séchage du comprimé ainsi obtenu.

2. Comprimé orodispersible selon la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange d'excipients comprend au moins un humectant.

3. Comprimé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'humectant est choisi dans le groupe comprenant les poloxamers, de préférence le « poloxamer 188 » ou le « poloxamer 407 », les macrogols, les macrogolglycérides, les polysorbates, ledit humectant étant de préférence un macrogolglycéride tel que le stéaroyl macrogol-32 glycéride ou le lauroyl macrogol-32 glycéride commercialisé sous la dénomination Gelucire ® 44/14.

4. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le mélange d'excipients, de préférence sous forme de grains, comprend :

- de 65 à 90 %, et de préférence de 70 à 80 %, d'un diluant choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le maltitol et leurs mélanges, ledit diluant étant de préférence le mannitol commercialisé sous la dénomination Mannitol 60,

- de 2 à 25 %, et de préférence de 10 à 20 %, d'un désintégrant choisi dans le groupe comprenant la crospovidone, la croscarmellose sodique (AcDiSol®), le carboxyméthylamidon sodique (Explotab ®) et leurs mélanges, ledit désintégrant étant de préférence la crospovidone commercialisée sous la dénomination Polyplasdone ® XL,

- de 1 à 8 %, et de préférence de 3 à 5 %, d'un édulcorant choisi dans le groupe comprenant l'aspartam, l'acesulfame de potassium, la saccharinate de sodium, le sucralose et leurs mélanges, ledit édulcorant étant de préférence l'aspartam,

- de 3 à 10 %, et de préférence de 5 à 8 %, d'un liant choisi dans le groupe comprenant l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, la gomme arabique, l'amidon de maïs, l'amidon pré-gélatinisé, les maltodextrines et leurs mélanges, ledit liant étant de préférence la gomme arabique et/ou l'hydroxypropylcellulose commercialisée sous la dénomination L-HPC LH 21,

- de 0 à 5 %, et de préférence de 1 à 3 %, d'un agent d'écoulement choisi dans le groupe comprenant de la silice, de préférence celle commercialisée sous la dénomination Syloid ® 244 FP, de la silice colloïdale hydrophobe, de préférence celle commercialisée sous la dénomination Aerosil ® R 972, de la silice précipitée, de préférence celle commercialisée sous la dénomination Aerosil ® 200, et leurs mélanges,

- de 0 à 5 %, et de préférence de 0,1 à 3 %, d'un humectant, ledit humectant étant tel que défini à la revendication 2,

- de 0 % à 5 % d'un lubrifiant, ledit lubrifiant étant de préférence un lubrifiant hydrophile choisi dans le groupe comprenant le stéaryl fumarate de sodium, le lauryl sulfate de sodium, ledit lubrifiant hydrophile étant de préférence le stéaryl fumarate de sodium commercialisé par exemple sous la dénomination Pruv ®,

- de 0 à 8 %, et de préférence de 0,5 à 4 %, d'un agent aromatisant et/ou d'un colorant,

- de l'eau qsp 100 %,

les pourcentages étant des pourcentages en poids par rapport au poids total du mélange d'excipients, ledit mélange d'excipients se présentant de préférence sous forme de grains.

5. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la préparation du mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains, est effectuée par humidification des excipients, de préférence sous forme de grains, à l'aide d'une solution d'humidification choisie dans le groupe comprenant de l'eau, une solution aqueuse d'humidification, un humectant ou agent mouillant, une solution alcoolique et leurs mélanges, ladite solution d'humidification étant incorporée dans le mélange d'excipients, de préférence sous forme de grains, en une quantité permettant d'obtenir un mélange d'excipients, de préférence sous forme de grains, présentant une humidité résiduelle allant de 0,5 % à 7 %, de préférence de 1 à 5 %, et plus préférentiellement de 2 à 4%.

6. Comprimé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la solution d'humidification comprend une solution aqueuse d'humidification et un humectant, ledit humectant étant de préférence le lauroyl macrogol-32 glycéride commercialisé sous la dénomination Gelucire® 44/14.

7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que les excipients ne se trouvant pas dans le mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains, à savoir ceux pouvant être ajoutés en plus du mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains, dans le mélange pour compression, sont choisis dans le groupe comprenant :

- de 1 à 5 %, de préférence de 2 à 4 %, d'un agent d'écoulement,
- de 1 % à 5 %, de préférence de 2 à 4 %, d'un lubrifiant,
- de 0 à 5 %, et de préférence de 0,5 à 4 %, d'un agent aromatisant et/ou d'un colorant, lesdits agents d'écoulement et lubrifiant étant tels que définis à la revendication 4,

les pourcentages étant des pourcentages en poids par rapport au poids total du mélange pour compression.

8. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le mélange pour compression comprend :

- de 5 à 40 %, de préférence de 10 à 30 %, et plus préférentiellement encore de 15 à 25 % de microcristaux ou de microgranules de principe actif enrobés,
- de 55 à 95 %, de préférence de 65 à 85 %, et plus préférentiellement encore de 70 à 80 % du mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains,

- de 0 à 10 %, de préférence de 1 à 7 %, et plus préférentiellement encore de 2 à 5 % d'excipients ne se trouvant pas dans le mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains,

les pourcentages étant des pourcentages en poids par rapport au poids total du mélange pour compression.

**9.** Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le mélange pour compression présente une humidité résiduelle ou teneur en eau allant de 0,1 % à 6 %, et de préférence de 2 à 3 %.

**10.** Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le mélange pour compression est comprimé à l'aide de forces de compression allant de 8 à 22 kN (kNewtons), de préférence de 10 à 20 kN, et plus préférentiellement encore de 12 kN à 18 kN.

**11.** Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le séchage du comprimé obtenu à l'issue de l'étape de compression, est effectué à une température allant de 35 à 65 °C, de préférence de 45 à 55 °C, pendant un temps allant de 30 min à 3 heures, et de préférence de 1 à 2 heures.

**12.** Procédé de préparation d'un comprimé orodispersible comprenant les étapes de :

- préparation par humidification d'un mélange d'excipients, ledit mélange d'excipients se trouvant de préférence sous forme de grains, ledit mélange d'excipients étant choisi dans le groupe comprenant un diluant, un désintégrant, un édulcorant, un liant, un agent d'écoulement, un humectant ou agent mouillant, un lubrifiant, un agent aromatisant, un colorant et leurs mélanges, ledit mélange d'excipients présentant une humidité résiduelle ou teneur en eau allant de 0,5 % à 7 %, de préférence de 1 à 5 %, et plus préférentiellement de 2 à 4%,

- préparation de microcristaux ou de microgranules de principe actif enrobés,

- mélange des microcristaux ou microgranules de principe actif enrobés d'une part et du mélange humide d'excipients d'autre part, ledit mélange humide d'excipients se trouvant de préférence sous forme de grains humides d'excipients,



- éventuellement, ajout au mélange humide pour compression, tel que préparé ci-dessus, d'excipients choisis dans le groupe comprenant un agent d'écoulement, un lubrifiant, un arôme, un édulcorant et leurs mélanges,

- 5       - compression du mélange pour compression préparé ci-dessus pour obtenir un comprimé,  
- éventuellement séchage du comprimé ainsi obtenu.

10       **13.** Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le mélange d'excipients comprend au moins un humectant choisi dans le groupe comprenant les poloxamers, de préférence le « poloxamer 188 » ou le « poloxamer 407 », les macrogols, les macrogolglycérides, les polysorbates, ledit humectant étant de préférence un macrogolglycéride tel que le stéaroyl macrogol-32 glycéride ou le lauroyl macrogol-32 glycéride commercialisé sous la dénomination Gelucire ® 44/14.

15       **14.** Procédé selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce la préparation du mélange humide d'excipients, de préférence sous forme de grains, est effectuée par humification du mélange d'excipients à l'aide d'une solution d'humidification choisie dans le groupe comprenant de l'eau, une solution aqueuse d'humidification, un humectant, une solution alcoolique et leurs mélanges, ladite solution d'humidification étant incorporée dans le  
20       mélange d'excipients en une quantité permettant d'obtenir un mélange d'excipients présentant une humidité résiduelle allant de 0,5 % à 7 %, de préférence de 1 à 5 %, et plus préférentiellement de 2 à 4%.

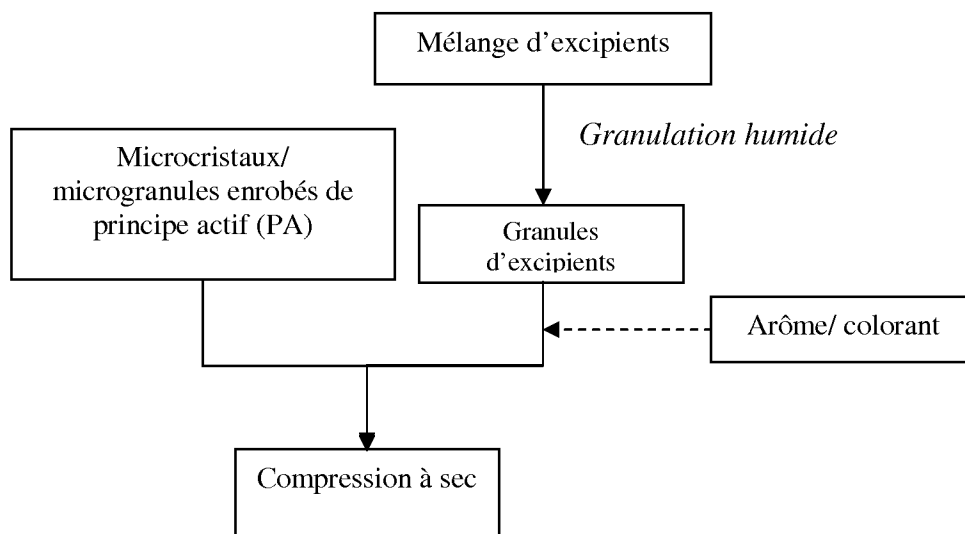
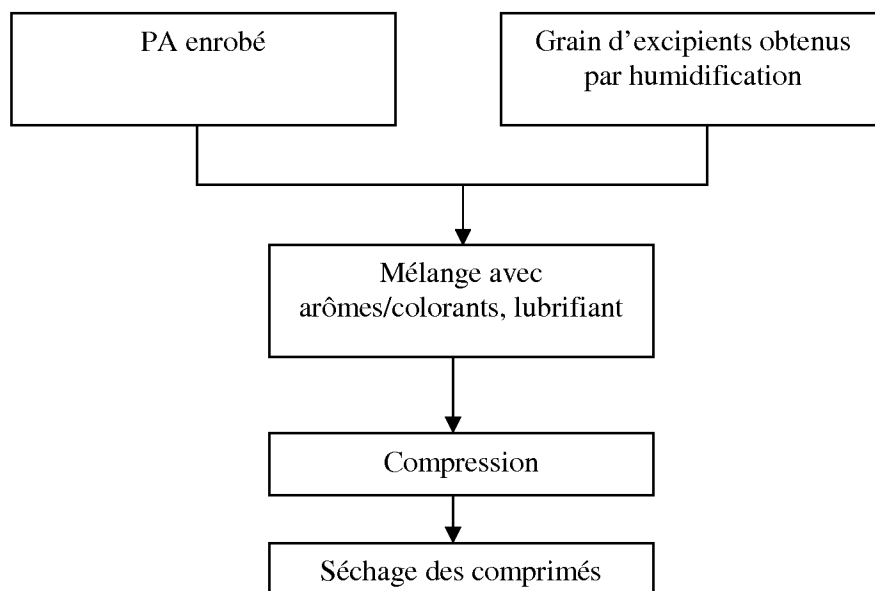
25       **15.** Comprimé orodispersible susceptible d'être obtenu selon le procédé de l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisé en ce qu'il présente :

- une dureté allant de 30 à 80 N, de préférence de 40 à 75 N,
- une friabilité inférieure à 1%, et de préférence inférieure à 0,5%.

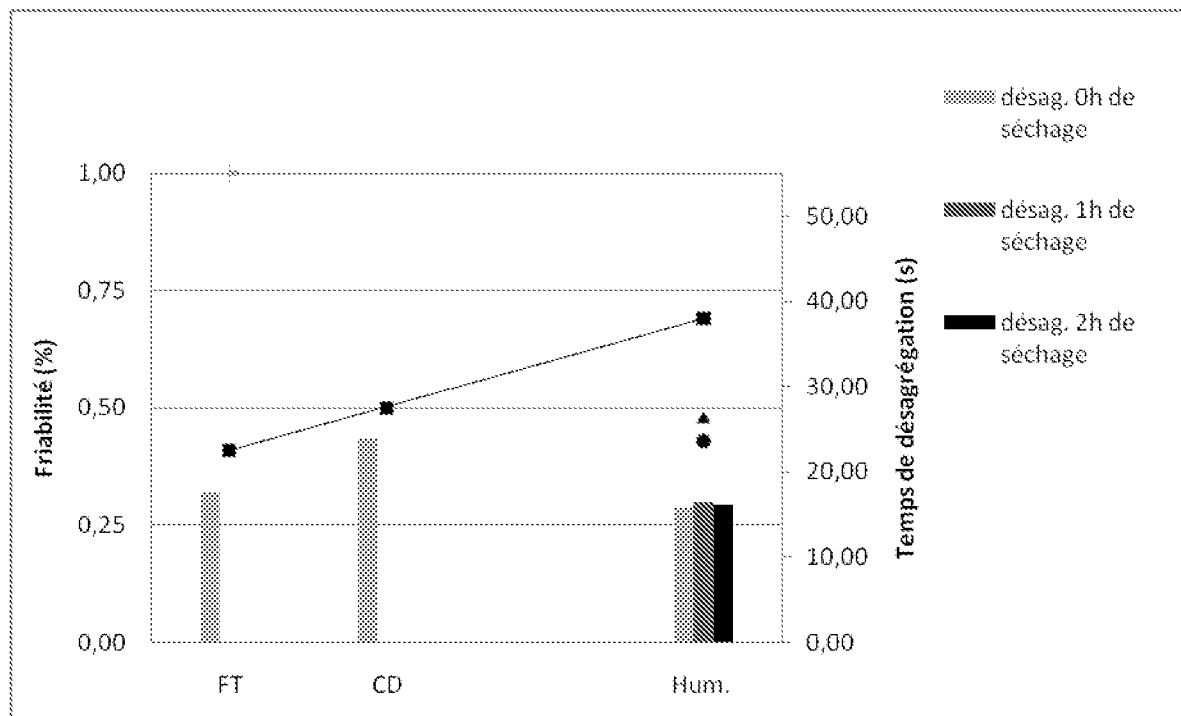
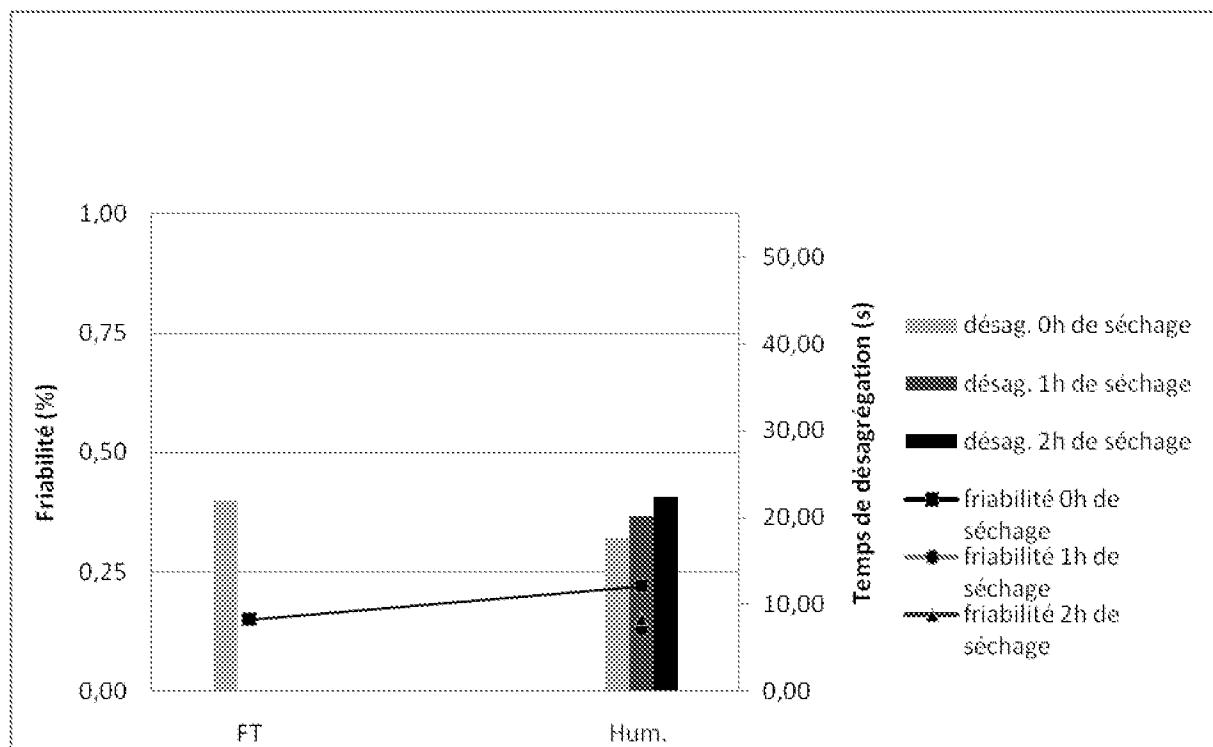
30       **16.** Comprimé selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il présente :

- pas ou peu d'effet noyau en bouche, et/ou
- une texture agréable en bouche et/ou un goût agréable en bouche.

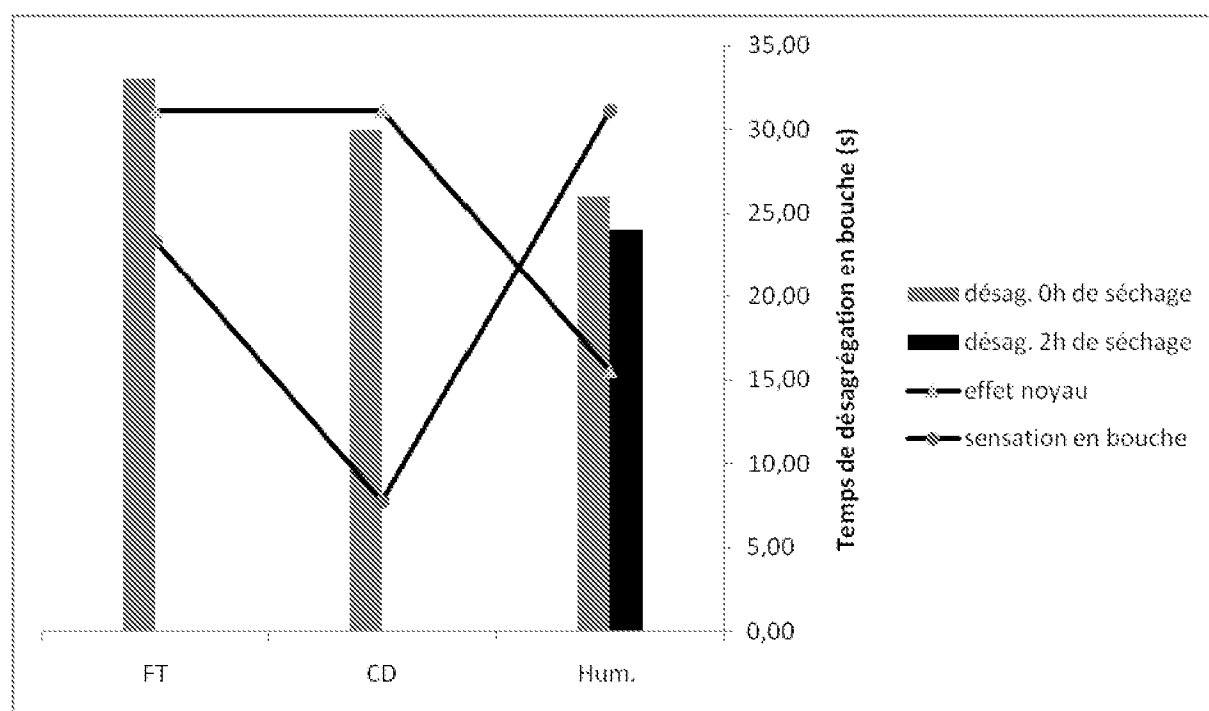
1/3

**Figure 1****Figure 2**

2/3

**Figure 3****Figure 4**

3/3

**Figure 5**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2013/053113

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K9/00 A61K9/16 A61K9/20  
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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, 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         | US 2009/087485 A1 (PILGAONKAR PRATIBHA [IN] ET AL) 2 April 2009 (2009-04-02)<br>examples<br>-----  | 1-16                  |
| X         | WO 2007/113856 A2 (BAGDE P)<br>11 October 2007 (2007-10-11)<br>examples<br>-----   | 1-16                  |
| X         | EP 1 681 048 A1 (KRKA TOVARNA ZDRAVIL D D NOVO [SI]) 19 July 2006 (2006-07-19)<br>paragraph [0066]; examples<br>-----  | 1-16                  |
| X         | WO 2009/123626 A1 (OCEAN 1 806 LLC [US]; RENDON ESTHER [US]; ANTORCHA ADRIANA [US])<br>8 October 2009 (2009-10-08)<br>paragraphs [0023] - [0028]<br>-----<br>-/- | 1-16                  |



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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other 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

21 February 2014

Date of mailing of the international search report

04/03/2014

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

Giménez Miralles, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2013/053113

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| X  | EP 1 523 974 A1 (FUJI CHEM IND CO LTD [JP]) 20 April 2005 (2005-04-20)<br>examples<br>-----   | 1-16                  |
| X  | WO 2005/105049 A2 (EURAND PHARMACEUTICALS LTD [IE]; VENKATESH GOPI M [US]; QIAN KEN KANGY) 10 November 2005 (2005-11-10)<br>examples<br>----- | 1-16                  |
| X  | US 2012/295916 A1 (WINTER SVEN [DE] ET AL) 22 November 2012 (2012-11-22)<br>paragraph [0154]; examples<br>-----                               | 15,16                 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2013/053113

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date  |
|---|---------------------|----------------------------|--|
| US 2009087485                             | A1                  | 02-04-2009                 | NONE   |
| WO 2007113856                             | A2                  | 11-10-2007                 | AU 2007232098 A1 11-10-2007<br>BR PI0709909 A2 26-07-2011<br>CA 2650498 A1 11-10-2007<br>CN 101460150 A 17-06-2009<br>EP 2001450 A2 17-12-2008<br>JP 2009532343 A 10-09-2009<br>KR 20090008307 A 21-01-2009<br>NZ 572106 A 24-12-2010<br>US 2009208576 A1 20-08-2009<br>WO 2007113856 A2 11-10-2007  |
| EP 1681048                                | A1                  | 19-07-2006                 | AT 465719 T 15-05-2010<br>AU 2006205817 A1 20-07-2006<br>DK 1845954 T3 16-08-2010<br>EA 200701462 A1 28-02-2008<br>EP 1681048 A1 19-07-2006<br>EP 1845954 A2 24-10-2007<br>ES 2344959 T3 10-09-2010<br>HR P20100399 T1 30-09-2010<br>PT 1845954 E 02-08-2010<br>SI 1845954 T1 31-08-2010<br>WO 2006074951 A2 20-07-2006<br>ZA 200706692 A 30-07-2008 |
| WO 2009123626                             | A1                  | 08-10-2009                 | CA 2719608 A1 08-10-2009<br>US 2011028480 A1 03-02-2011<br>WO 2009123626 A1 08-10-2009   |
| EP 1523974                                | A1                  | 20-04-2005                 | EP 1523974 A1 20-04-2005<br>JP 3841804 B2 08-11-2006<br>JP 2005139168 A 02-06-2005<br>KR 20070018777 A 14-02-2007<br>US 2005106240 A1 19-05-2005<br>WO 2005037319 A1 28-04-2005  |
| WO 2005105049                             | A2                  | 10-11-2005                 | AU 2005237411 A1 10-11-2005<br>CA 2563440 A1 10-11-2005<br>EP 1737432 A2 03-01-2007<br>NZ 550608 A 26-11-2010<br>US 2005232988 A1 20-10-2005<br>WO 2005105049 A2 10-11-2005  |
| US 2012295916                             | A1                  | 22-11-2012                 | EP 2338474 A1 29-06-2011<br>EP 2515852 A1 31-10-2012<br>US 2012295916 A1 22-11-2012<br>WO 2011076411 A1 30-06-2011   |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2013/053113

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b><br>INV. A61K9/00 A61K9/16 A61K9/20<br>ADD.   |   |   |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB  |   |   |
| <b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b><br>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>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)<br>EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data  |   |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>  |   |   |
| Catégorie*   | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées   |
| X  | US 2009/087485 A1 (PILGAONKAR PRATIBHA [IN] ET AL) 2 avril 2009 (2009-04-02)<br>exemples<br>-----   | 1-16  |
| X  | WO 2007/113856 A2 (BAGDE P) 11 octobre 2007 (2007-10-11)<br>exemples<br>-----   | 1-16  |
| X  | EP 1 681 048 A1 (KRKA TOVARNA ZDRAVIL D D NOVO [SI]) 19 juillet 2006 (2006-07-19)<br>alinéa [0066]; exemples<br>-----                                       | 1-16  |
| X  | WO 2009/123626 A1 (OCEAN 1 806 LLC [US]; RENDON ESTHER [US]; ANTORCHA ADRIANA [US]) 8 octobre 2009 (2009-10-08)<br>alinéas [0023] - [0028]<br>-----<br>-/-- | 1-16  |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>  |   |   |
| <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div> |   |   |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée<br><br><div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">21 février 2014</div>  |   | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale<br><br><div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">04/03/2014</div> |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale<br>Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |   | Fonctionnaire autorisé<br><br><div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Giménez Miralles, J</div>                                  |



| 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   | EP 1 523 974 A1 (FUJI CHEM IND CO LTD [JP]) 20 avril 2005 (2005-04-20)<br>exemples<br>-----   | 1-16                          |
| X   | WO 2005/105049 A2 (EURAND PHARMACEUTICALS LTD [IE]; VENKATESH GOPI M [US]; QIAN KEN KANGY) 10 novembre 2005 (2005-11-10)<br>exemples<br>----- | 1-16                          |
| X   | US 2012/295916 A1 (WINTER SVEN [DE] ET AL) 22 novembre 2012 (2012-11-22)<br>alinéa [0154]; exemples<br>-----                                  | 15,16                         |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2013/053113

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |    | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|----|------------------------|---|------------------------|
| US 2009087485                                   | A1 | 02-04-2009             | AUCUN                                   |                        |
| WO 2007113856                                   | A2 | 11-10-2007             | AU 2007232098 A1                        | 11-10-2007             |
|   |    |                        | BR PI0709909 A2                         | 26-07-2011             |
|   |    |                        | CA 2650498 A1                           | 11-10-2007             |
|   |    |                        | CN 101460150 A                          | 17-06-2009             |
|   |    |                        | EP 2001450 A2                           | 17-12-2008             |
|   |    |                        | JP 2009532343 A                         | 10-09-2009             |
|   |    |                        | KR 20090008307 A                        | 21-01-2009             |
|   |    |                        | NZ 572106 A                             | 24-12-2010             |
|   |    |                        | US 2009208576 A1                        | 20-08-2009             |
|   |    |                        | WO 2007113856 A2                        | 11-10-2007             |
| EP 1681048                                      | A1 | 19-07-2006             | AT 465719 T                             | 15-05-2010             |
|   |    |                        | AU 2006205817 A1                        | 20-07-2006             |
|   |    |                        | DK 1845954 T3                           | 16-08-2010             |
|   |    |                        | EA 200701462 A1                         | 28-02-2008             |
|   |    |                        | EP 1681048 A1                           | 19-07-2006             |
|   |    |                        | EP 1845954 A2                           | 24-10-2007             |
|   |    |                        | ES 2344959 T3                           | 10-09-2010             |
|   |    |                        | HR P20100399 T1                         | 30-09-2010             |
|   |    |                        | PT 1845954 E                            | 02-08-2010             |
|   |    |                        | SI 1845954 T1                           | 31-08-2010             |
|   |    |                        | WO 2006074951 A2                        | 20-07-2006             |
|   |    |                        | ZA 200706692 A                          | 30-07-2008             |
| WO 2009123626                                   | A1 | 08-10-2009             | CA 2719608 A1                           | 08-10-2009             |
|   |    |                        | US 2011028480 A1                        | 03-02-2011             |
|   |    |                        | WO 2009123626 A1                        | 08-10-2009             |
| EP 1523974                                      | A1 | 20-04-2005             | EP 1523974 A1                           | 20-04-2005             |
|   |    |                        | JP 3841804 B2                           | 08-11-2006             |
|   |    |                        | JP 2005139168 A                         | 02-06-2005             |
|   |    |                        | KR 20070018777 A                        | 14-02-2007             |
|   |    |                        | US 2005106240 A1                        | 19-05-2005             |
|   |    |                        | WO 2005037319 A1                        | 28-04-2005             |
| WO 2005105049                                   | A2 | 10-11-2005             | AU 2005237411 A1                        | 10-11-2005             |
|   |    |                        | CA 2563440 A1                           | 10-11-2005             |
|   |    |                        | EP 1737432 A2                           | 03-01-2007             |
|   |    |                        | NZ 550608 A                             | 26-11-2010             |
|   |    |                        | US 2005232988 A1                        | 20-10-2005             |
|   |    |                        | WO 2005105049 A2                        | 10-11-2005             |
| US 2012295916                                   | A1 | 22-11-2012             | EP 2338474 A1                           | 29-06-2011             |
|   |    |                        | EP 2515852 A1                           | 31-10-2012             |
|   |    |                        | US 2012295916 A1                        | 22-11-2012             |
|   |    |                        | WO 2011076411 A1                        | 30-06-2011             |