

(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
12 mai 2011 (12.05.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/055083 A2

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4706 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/357 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/052369

(22) Date de dépôt international :

4 novembre 2010 (04.11.2010)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0905299 5 novembre 2009 (05.11.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CHAN-

SEW, Jonathan [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). ELBAZ, Frantz [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(74) Mandataire : METTEFEU, Daniel; c/o Sanofi-aventis,

Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

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

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

(54) Title : MULTILAYER PHARMACEUTICAL COMPOSITION THAT CAN BE DISPERSED IN WATER AND WHICH CONTAINS A COMBINATION OF ANTIMALARIAL AGENTS

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE MULTICOUCHES DISPERSIBLE DANS L'EAU ET CONTENANT UNE COMBINAISON D'AGENTS ANTI-PALUDEENS

(57) Abstract : The present invention relates to a multilayer pharmaceutical composition that can be dispersed in water, containing one antimalarial agent in combination with at least one other antimalarial agent. The present invention also relates to a method for producing such a pharmaceutical composition.

(57) Abrégé : La présente invention a trait à une composition pharmaceutique multicouche dispersible dans l'eau comprenant un agent antipaludéen en combinaison avec au moins un autre agent antipaludéen. La présente invention comprend également une méthode de production d'une telle composition pharmaceutique.



WO 2011/055083 A2

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE MULTICOUCHES DISPERSIBLE
DANS L'EAU ET CONTENANT UNE COMBINAISON D'AGENTS
ANTI-PALUDEENS

5 La présente invention a trait à une composition
pharmaceutique multicouches dispersible dans l'eau
comprenant un agent antipaludéen en combinaison avec au
moins un autre agent antipaludéen. La présente invention
comprend également une méthode de production d'une telle
10 composition pharmaceutique.

Chaque année, le paludisme est la cause de 400 à 900
millions de cas de fièvres, et entre un et trois millions
de morts, soit en moyenne un mort toutes les 30 secondes.
La grande majorité des victimes sont des enfants de moins
15 de 5 ans et les femmes enceintes.

Malgré les efforts entrepris pour réduire la transmission
de la maladie et améliorer son traitement, il y a eu peu
d'évolution depuis le début des années 1990. On estime
également que si la prévalence du paludisme continue à son
20 rythme actuel, le taux de mortalité pourrait doubler dans
les vingt prochaines années.

La forte recrudescence de la maladie observée depuis
quelques années est due à plusieurs facteurs, dont :

- les vecteurs, à savoir les anophèles, qui deviennent
25 résistants aux insecticides classiques et bon marché, comme
le DDT (abréviation de trichloro-1,1,1-bis(p-chlorophényl)-
2,2-éthane) ;

- l'augmentation de la population dans les zones à
risque et, principalement,

30 - la résistance de nombreuses souches de *Plasmodium
falciparum*, parasite responsable des formes mortelles de la
maladie, aux antipaludiques traditionnellement utilisés,
tels que la chloroquine, la méfloquine, la sulfadoxine-
pyriméthamine et l'amodiaquine.

35 Le paludisme à *P. falciparum* polychimiorésistant est très
répandu en Asie du Sud- Est et en Amérique du sud. Le

continent africain, qui supporte la plus lourde charge de morbidité et de mortalité paludéennes, est désormais également atteint. La résistance aux monothérapies bon marché telles que la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine gagne du terrain, d'où l'augmentation de la mortalité. La situation actuelle résulte en partie de la mauvaise utilisation des antipaludiques au siècle passé: les antipaludiques ont été utilisés massivement, toujours en monothérapie, les uns à la suite des autres, et généralement au mépris des règles d'utilisation des médicaments puisqu'ils ont été maintenus malgré des niveaux de résistance inacceptables.

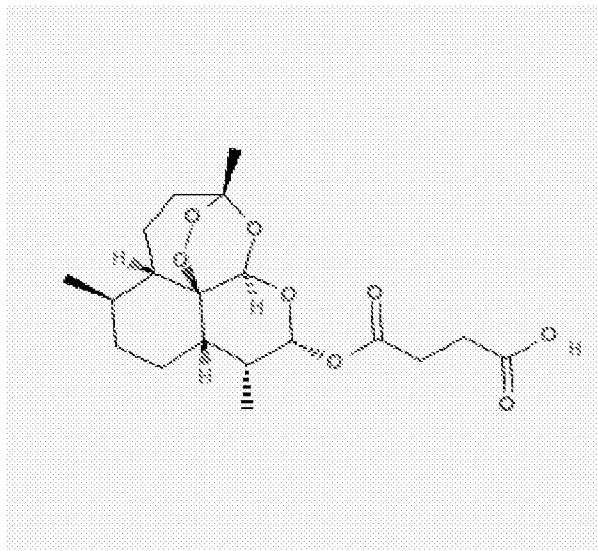
Un nouveau groupe d'antipaludiques - les dérivés de l'artémisinine, en particulier l'artésunate, l'artéméter et la dihydroartémisinine - est de plus en plus utilisé depuis dix ans. Ces composés ont une action thérapeutique (baisse de la numération parasitaire et résolution des symptômes) très rapide, ils sont efficaces contre le paludisme à *P. falciparum* polychimiorésistant, ils sont bien tolérés par les malades et ils réduisent le portage de gamétocytes (et peuvent donc réduire la transmission du paludisme).

Aucune résistance du parasite à ces composés n'a été observée à ce jour, bien qu'une certaine décroissance de sensibilité ait été détectée *in vitro* en Chine et au Vietnam. Utilisés seuls, les dérivés de l'artémisinine guérissent le paludisme à *P. falciparum* en sept jours mais plusieurs études ont démontré que les dérivés de l'artémisinine combinés à certains médicaments de synthèse donnent des taux élevés de guérison en seulement trois jours avec adhérence plus élevée au traitement. Selon certaines données, l'utilisation de ces associations pourrait en outre différer sensiblement l'apparition d'une résistance au médicament associé dans les zones de transmission faible à modérée.

En réponse à l'augmentation de la résistance aux antipaludiques, l'OMS recommande aux pays qui observent une résistance aux monothérapies classiques, telles la chloroquine, l'amodiaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine, d'utiliser des associations thérapeutiques, de préférence celles qui contiennent des dérivés de l'artémisinine, contre le paludisme à *P. falciparum*

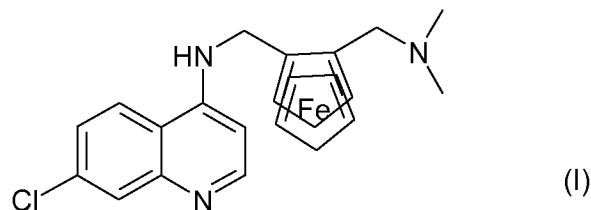
L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique avec deux atomes d'oxygène liés par un pont peroxyde au-dessus d'un cycle à sept atomes de carbone. Ce sont principalement les dérivés d'artémisinine qui sont utilisés en thérapie, comme par exemple l'artémether, l'artésunate, l'arté-ether, ou la dihydroartémisinine.

L'artésunate répond à la formule suivante :



15

Parmi les antipaludéens en développement, on trouve la ferroquine, dont la formule structurale est représentée ci-dessous, et qui est décrite dans la demande WO96/35698.



20 WO 2006/111647 décrit de plus l'association entre la ferroquine et un dérivé d'artémisinine, et en particulier

l'artésunate.

En règle générale, une combinaison de deux principes actifs est effectuée en mélangeant les poudres contenant les principes actifs et les excipients, ou alors en les granulant. Le procédé le plus classique consiste à fabriquer la composition pharmaceutique correspondant à un principe actif, et à ajouter le second principe actif lors du mélange ou de l'étape de granulation.

10

Cependant, l'artésunate et la ferroquine présentent une forte incompatibilité si les deux principes actifs sont réunis au sein d'un même comprimé. En particulier, le fait d'associer la ferroquine et l'artésunate au sein du même comprimé provoque inévitablement une augmentation rapide du taux de produits de dégradation de l'artésunate au sein du comprimé [caractérisée par une modification de la couleur de l'artésunate qui passe du blanc au brun].

20

Dans la présente demande, on entend par « ferroquine » de la ferroquine sous forme de base, de sel, d'hydrate, ou de solvat. De même, par « artémisinine », on entend l'artémisinine ou l'un de ses dérivés, par exemple l'artémether, l'artésunate, l'arté-ether, ou la dihydroartémisinine, l'artémisinine ou son dérivé pouvant être sous forme de base, de sel, d'hydrate ou de solvat.

25

Un objet de la présente invention est une composition pharmaceutique multicouches caractérisée en ce qu'elle comprend au moins deux couches et un minimum de deux principes actifs par composition pharmaceutique, ladite composition étant dispersible dans l'eau et comprenant :

30

- de la ferroquine sous forme de base, de sel, d'hydrate ou de solvat comme premier principe actif,
- 35 - l'artémisinine ou l'un de ses dérivés sous forme de base, de sel, d'hydrate ou de solvat comme second

principe actif,

- des excipients pharmaceutiquement acceptables.

Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition
5 pharmaceutique est sous forme de comprimé.

La composition pharmaceutique selon l'invention est une
composition pharmaceutique multicouche comprenant au moins
deux couches.

Particulièrement, cette composition pharmaceutique est une
10 composition pharmaceutique bicouches.

Plus particulièrement, cette composition pharmaceutique est
une composition pharmaceutique tricouches.

Ainsi, une telle composition pharmaceutique contient des
doses thérapeutiquement efficaces de ferroquine, ou d'un
15 sel pharmaceutiquement acceptable, d'un hydrate ou d'un
solvat de la ferroquine, et d'au moins un dérivé
d'artémisinine ou de l'un de ses dérivés, ou d'un sel
pharmaceutiquement acceptable, d'un hydrate ou d'un solvat
de l'artémisinine ou de l'un de ses dérivés, ainsi qu'au
20 moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Lesdits
excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le
mode d'administration souhaité, parmi les excipients
habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

La ferroquine peut notamment se trouver sous forme de sel
25 L-tartrate, de sel di-hydrochloride, de sel hydrochloride,
ou de base. Un exemple de ratio sel/base pour le sel L-
tartrate de ferroquine est 1,69, et un exemple de ratio
sel/base pour le sel di-hydrochloride de ferroquine est
1,17.

30

La composition pharmaceutique contient également une dose
thérapeutiquement efficace d'artémisinine ou de l'un de ses
dérivés, choisi parmi l'artémether, l'artésunate, l'arté-
ether, et la dihydroartémisinine. Selon un mode de
35 réalisation de l'invention, le dérivé d'artémisinine
utilisé est l'artésunate.

Il est important que la composition pharmaceutique selon l'invention puisse être ingérée comme un comprimé classique et ne pas se dissoudre dans la cavité buccale lors de son passage vers l'œsophage, et ce même si le passage est
5 facilité par la déglutition simultanée de liquide. Cependant, le paludisme touche également des nourrissons et de jeunes enfants à la déglutition immature, et il est également important que ces jeunes patients aient accès au traitement antipaludique. Ainsi, la composition
10 pharmaceutique selon l'invention est disponible sous forme de comprimés développés selon des tailles différentes en fonction du dosage et spécifiquement adapté à l'âge du patient. La taille du comprimé ou format de compression (largeur x longueur) est exprimés en millimètre ($l * L$ mm).
15 L'épaisseur des comprimés obtenus étant fonction d'une part du format de compression utilisé, d'autre part de la quantité de poudre à comprimer et enfin de la force de compression appliquée, elle est donc variable.
La composition pharmaceutique selon l'invention est
20 également dispersible dans l'eau, la rendant propre à un usage pédiatrique.

Par composition pharmaceutique dispersible dans l'eau, on entend une composition pharmaceutique de dureté élevée, de
25 friabilité limitée et de désagrégation rapide. L'expression « dispersible dans l'eau » ne limite pas la portée de l'invention à une dispersion de la composition pharmaceutique dans de l'eau, mais doit être compris comme étant la dispersion de la composition pharmaceutique dans
30 un véhicule liquide aqueux, tel que par exemple l'eau, le jus de fruit, le lait, ou encore le soda.

En particulier, tous les essais effectués sur les 10 dosages ont visé une durée de désagrégation d'au plus 120
35 +/- 15 secondes dans de l'eau purifiée à température ambiante.

Par ailleurs, la dureté de la présente composition est dépendante de la taille du comprimé (format de compression).

5 Pour des comprimés présentant un format de compression de 5,50 * 9,60 mm, la dureté de la présente composition est comprise entre 50 et 160 N, de préférence entre 60 et 150 N, et de manière encore plus préférée comprise entre 70 et 140N, par exemple 93,8N.

10

Pour des comprimés présentant un format de compression de 6,95 * 12,17 mm, la dureté de la présente composition est comprise entre 100 et 175N, de préférence entre 110 et 165N, et de manière encore plus préférée comprise entre 115
15 et 160N, par exemple 132N.

20

Pour des comprimés présentant un format de compression de 8,76 * 15,3 mm, la dureté de la présente composition est comprise entre 110 et 230N, de préférence entre 120 et 220N, et de manière encore plus préférée comprise entre 130
et 210N, par exemple 169N.

25

Pour des comprimés présentant un format de compression de 10 * 17,5 mm, la dureté de la présente composition est comprise entre 140 et 260N, de préférence entre 160 et 240N, et de manière encore plus préférée comprise entre 170
et 230N, par exemple 198N.

30

La dureté est mesurée selon la méthode décrite ci-dessous :
le comprimé est placé contre la mâchoire fixe d'un duromètre. L'autre mâchoire, mobile, se déplace au moyen d'un système d'entraînement motorisé et applique sur le comprimé une pression qui augmente constamment. L'augmentation de la pression est surveillée
35 électroniquement par le duromètre et continue d'être appliquée sur l'échantillon jusqu'à ce qu'une valeur égale

ou supérieure soit mesurée. Au moment de la rupture, la résistance du comprimé à la pression appliquée diminue. Le système de mesure détecte cette diminution et la valeur de résistance la plus élevée s'affiche alors et est validée
5 comme étant la valeur de résistance à la rupture du comprimé.

La friabilité de la composition pharmaceutique est également dépendante de la taille du comprimé (format de
10 compression) et de la force de compression appliquée, ayant une répercussion sur la durée de désagrégation des comprimés obtenus.

Pour des comprimés présentant un format de compression de
15 5,50 * 9,60 mm, la friabilité de la composition pharmaceutique après 4 minutes est, selon l'un des aspects de l'invention, comprise entre 0 et 0,3%, de préférence entre 0 et 0,2%, de manière encore plus préférée comprise entre 0 et 0,15%, par exemple 0,11%.

20

Pour des comprimés présentant un format de compression de
6,95 * 12,17 mm, la friabilité de la composition pharmaceutique après 4 minutes est, selon l'un des aspects de l'invention, comprise entre 0 et 0,3% et de manière
25 encore plus préférée comprise entre 0 et 0,2%, par exemple 0,11%.

Pour des comprimés présentant un format de compression de
8,76 * 15,3 mm, la friabilité de la composition pharmaceutique après 4 minutes est, selon l'un des aspects
30 de l'invention, comprise entre 0 et 0,3% et de manière encore plus préférée comprise entre 0 et 0,2%, par exemple 0,17%.

35 Pour des comprimés présentant un format de compression de
10 * 17,5 mm, la friabilité de la composition

pharmaceutique après 4 minutes est, selon l'un des aspects de l'invention, comprise entre 0 et 0,5%, de préférence entre 0 et 0,4%, de manière encore plus préférée comprise entre 0 et 0,3%, par exemple 0,21%.

5

La friabilité des comprimés est mesurée après 100 rotations selon la méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne 6eme Edition 2010 chapitre 2.9.7.

10 La désagrégation est mesurée selon la méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne 6eme Edition 2010, chapitre 2.9.1. Les comprimés obtenus, quel que soient les formats et les dosages, satisfont à la norme imposée concernant les « comprimés dispersibles ».

15 La finesse de dispersion est également, dans un mode de réalisation, en conformité avec la définition suivante : on place deux comprimés dans 100 ml d'eau purifiée et l'on agite jusqu'à dispersion totale. La dispersion obtenue est homogène et traverse un tamis d'une ouverture de maille
20 nominale de 710 µm. La finesse de dispersion est mesurée selon la méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne 6eme Edition 2010 chapitre 7, relatif à la définition des comprimés dispersibles.

25 Selon un mode de réalisation, le comprimé selon l'invention comporte deux couches, l'une comprenant de la ferroquine sous forme de base, de sel, d'hydrate ou de solvat, et l'autre comprenant de l'artésunate sous forme de base, de sel, d'hydrate ou de solvat.

30

Selon un autre mode de réalisation, le comprimé selon l'invention comporte trois couches, l'une comprenant de la ferroquine sous forme de base, de sel, d'hydrate ou de solvat, et l'autre comprenant de l'artésunate sous forme de
35 base, de sel, d'hydrate ou de solvat, ces deux couches étant séparées par une couche isolante ne contenant pas de

principe actif (neutre).

Les couches peuvent être identiques ou différentes en poids ou en volumes, et elles peuvent être toutes visibles de l'extérieur ou non. Par exemple, on peut avoir une moitié supérieure d'un comprimé selon l'invention comprenant de la ferroquine, et une moitié inférieure, comprenant de l'artémisinine ou l'un de ses dérivés, les deux moitiés étant de la même couleur et de la même apparence, et donc indifférenciables par le patient. Les deux moitiés peuvent alternativement être de couleur et/ou d'apparence différente.

Dans le cas d'un comprimé comportant trois couches, les deux couches contenant les 2 principes actifs seront séparées par une couche isolante étant de la même couleur et de la même apparence qu'une des deux couches comportant l'un des principes actifs, lesdites couches restant donc indifférenciables par le patient. La couche isolante neutre permet de séparer les deux couches contenant les principes actifs incompatibles. Elle limite donc la dégradation des principes actifs au sein du comprimé et permet donc d'obtenir une stabilité plus importante de la formulation. Les deux moitiés ainsi que la couche isolante intermédiaire peuvent alternativement être de couleur et/ou d'apparence différente.

Il est également envisagé que le comprimé soit un « sandwich » de couches comprenant des principes actifs différents, par exemple une couche d'artémisinine ou de l'un de ses dérivés, comprise entre deux couches de ferroquine, ou inversement.

Un autre aspect de l'invention est que l'une des couches renfermant un premier principe actif soit complètement enrobée par l'autre couche comprenant le second principe actif.

Selon un autre objet, l'invention consiste en une composition pharmaceutique multicouche dispersible dans l'eau comprenant au maximum deux principes actifs par composition pharmaceutique, ladite composition comprenant

- de la ferroquine comme premier principe actif,
- l'artémisinine ou l'un de ses dérivés comme second principe actif, et
- des excipients pharmaceutiquement acceptables,

le taux d'agent désintégrant étant inférieur à 5% en poids du comprimé, exprimé par rapport à la masse totale du comprimé.

Selon un mode de réalisation de l'invention, le taux d'agents désintégrants de la composition pharmaceutique, notamment du comprimé, est inférieur à 5%, et en particulier inférieur à 3.5% par rapport à la masse totale du comprimé.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le taux d'agent désintégrant dans chacune des couches est inférieur à 2.5% par rapport à la masse totale du comprimé, par exemple inférieur à 2%.

La composition pharmaceutique selon l'invention présente

- une durée de désagrégation de 120 ± 15 secondes ;
- une friabilité inférieure à 0,5% ;
- un taux d'agent désintégrant inférieur à 5% par rapport à la masse totale du comprimé ;
- un taux d'agent désintégrant dans chacune des couches inférieur à 2,5% par rapport à la masse
- une dureté comprise entre :
 - 50 et 160 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 5,50 * 9,60 mm
 - 100 et 175 N lorsque la composition

pharmaceutique présente un format de compression de 6,95 * 12,17 mm

- 5
- 110 et 230 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 8,76 * 15,30 mm;
 - 140 et 260 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 10 * 17,50 mm.

10 Plus particulièrement, la composition pharmaceutique selon l'invention présente :

- une durée de désagrégation de 120 ± 15 secondes ;
- une friabilité inférieure à 0,4% ;
- un taux d'agent désintégrant inférieur à 3,5% par rapport à la masse totale du comprimé ;
- 15 - un taux d'agent désintégrant dans chacune des couches inférieur à 2% par rapport à la masse
- une dureté comprise entre :
 - 20 ▪ 70 et 140 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 5,50 * 9,60 mm
 - 115 et 160 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 6,95 * 12,17 mm
 - 25 ▪ 130 et 210 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 8,76 * 15,30 mm ;
 - 170 et 230 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 10 * 17,50 mm.

30

Le demandeur a trouvé de façon surprenante que la composition pharmaceutique selon l'invention, malgré des duretés de comprimé élevées, des friabilités très faibles, et un taux d'agent désintégrant inférieur à 5%, voire même

35 inférieur à 3,5% par rapport à la masse totale du comprimé,

sont néanmoins hydrodispersibles. Par hydrodispersible ou dispersible dans l'eau, on entend la définition de la pharmacopée Européenne, qui stipule que les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant l'administration, en donnant une dispersion homogène.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend :

- des composés de phase interne pour la couche ferroquine :
 - o entre 5 et 30% de ferroquine,
 - o entre 0,2 et 1,0% d'agent désintégrant,
 - o entre 10 et 40% d'agent diluant,
- éventuellement des composés de phase externe pour la couche ferroquine :
 - o entre 0.1 et 1% d'agent lubrifiant,
 - o entre 0 et 4,0% d'agent édulcorant,.
- des composés de phase interne pour la couche artémisinine ou l'un de ses dérivés :
 - o entre 5 et 20% d'artémisinine ou d'un de ses dérivés,
 - o entre 0 et 10% d'agent diluant,
 - o entre 8 et 16% de co-diluant,
 - o entre 0,5 et 2% d'agent liant,
 - o entre 0 et 2% d'agent désintégrant,
- éventuellement des composés de phase externe pour la couche artémisinine ou l'un de ses dérivés :
 - o entre 0 et 1% d'agent lubrifiant,
 - o entre 0 et 0,3% d'agent d'écoulement,
- des composés pour la couche isolante neutre :
 - o entre 10 et 30% d'agent diluant,
 - o entre 0 et 10% de co-diluant,
 - o entre 0 et 0,5% d'agent lubrifiant,
 - o entre 0 et 2% d'agent désintégrant,

étant entendu que si la composition pharmaceutique ne comprend pas de phase externe, elle doit contenir de 0,5 à 2% d'agent lubrifiant.

5 Les excipients pharmaceutiquement acceptables comprennent un désintégrant pouvant être choisi parmi le carboxyméthylamidon sodique, la croscarmellose sodique, la carboxyméthylcellulose calcique ou sodique, l'amidon pré-gélatinisé, la crospovidone ou l'acide alginique ou l'un
10 de ses dérivés.

Des exemples d'agents liants pouvant être utilisés dans l'invention sont le polyéthylène glycol, l'amidon pré-gélatinisé, la copovidone, les maltodextrines, l'hydroxypropyl cellulose, la gomme guar, les alginates,
15 par exemple les alginates de sodium, la povidone (polyvinylpyrrolidone PVP K30), les carbomères, la méthylcellulose, les dextrans, l'hydroxyéthylmethyl cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, l'hypromellose, l'ethyl cellulose, le polydextrose, la gélatine, le
20 propylène glycol, ou encore les polyméthacrylates.

L'agent diluant peut être choisi parmi la cellulose microcristalline PH 112, l'amidon (maïs, riz, pomme de terre, notamment), l'amidon pré-gélatinisé, le maltose, le mannitol, le maltitol, le xylitol, le lactitol, le
25 sorbitol, le fructose, le lactose (qu'il soit anhydre, monohydrate ou atomisé), la dextrine ou l'un de ses dérivés, le carbonate de calcium, le lactate de calcium, le phosphate de calcium, le sulfate de calcium, ou le saccharose, par exemple.

30

Des exemples d'agent lubrifiants pouvant être utilisés dans le cadre de l'invention sont le stéarate de magnésium, l'huile de ricin hydrogénée, le glycéryl palmitostéarate, les polyoxyéthylène stéarates, le glycéryl béhénate, le
35 sodium lauryl sulfate, le calcium stéarate, la leucine, le sodium stéaryle fumarate, le poloxamer, le glycéryl

monostéarate, ou bien le polyéthylène glycol.

D'agent édulcorant peut être choisi parmi le l'acésulfame de potassium, le saccharose, le sucralose, l'aspartame, la
5 néohespérine dihydrochalcone, la thaumatine, le néotame, le tagatose, la saccharine sodique, le cyclamate de sodium, le maltose, le mannitol, le maltitol, le xylitol, le lactitol, le sorbitol, le fructose, le lactose (qu'il soit anhydre, monohydrate ou atomisé), ou encore le tréhalose.

10

L'agent d'écoulement peut être choisi parmi la silice colloïdale, le talc, le silicate de magnésium, le stéarate de calcium, ou le phosphate de calcium, par exemple.

15

Selon un mode de réalisation, la composition pharmaceutique comprend :

- dans les composés de phase interne pour la couche ferroquine, du carboxyméthylamidon sodique comme agent désintégrant, de la cellulose microcristalline comme agent
20 diluant ;

- dans les composés de phase externe pour la couche ferroquine, du stéarate de magnésium comme agent lubrifiant, de l'acésulfame de potassium comme édulcorant ;

25

- dans les composés de phase interne pour la couche artésunate du carbonate de calcium comme agent diluant de la cellulose microcristalline comme agent co-diluant, de la croscarmellose sodique comme désintégrant, de la povidone comme agent liant ;

30

- dans les composés de phase externe pour la couche artésunate de la silice colloïdale comme agent d'écoulement, du stéarate de magnésium comme agent lubrifiant ;

35

- dans les composés de la couche isolante neutre, du carbonate de calcium comme agent diluant, de la cellulose microcristalline comme agent co-diluant, du stéarate de magnésium comme lubrifiant et du carboxyméthylamidon

sodique comme agent désintégrant.

Les doses journalières en chacun des deux principes actifs de l'association selon l'invention peuvent être les
5 suivantes :

-ferroquine : entre 1 et 10 mg/kg/jour, par exemple 2, 4 ou 6 mg/kg/jour ;

-dérivé d'artémisinine : entre 1 et 10 mg/kg/jour, par exemple entre 2 et 6 mg/kg/jour, ou encore environ
10 4 mg/kg/jour.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique
15 habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La composition pharmaceutique selon l'invention est destinée à être administrée pendant 3 jours consécutifs, en
20 une ou plusieurs prises quotidiennes de chacun des deux principes actifs, de préférence une seule prise par jour. Ce temps de traitement limité à 3 jours est particulièrement avantageux, en comparaison des 7 jours
25 préconisés pour une monothérapie par les dérivés d'artémisinine, en ce qu'il permet une meilleure observation du traitement par les patients, évitant ainsi les arrêts prématurés du traitement qui induisent à long terme une résistance du parasite.

30

A titre d'exemples de composition pharmaceutique selon l'invention, on peut envisager les comprimés suivants :

Tableau 1

Exemple 1 :	Quantité (mg/cpr)	Fonction
Couche Ferroquine (phase interne)		
ferroquine	200,00	Principe actif
Carboxyméthylamidon sodique	7,50	Désintégrant
Cellulose microcristalline	273,25	Diluant
Couche Ferroquine (phase externe)		
Stéarate de Magnésium	4,25	Lubrifiant
Acésulfame de potassium	15,00	Edulcorant
Couche isolante neutre		
Carbonate de calcium	152	Diluant
Cellulose microcristalline	38	Co-diluant
Stéarate de Magnésium	2	Lubrifiant
Carboxyméthylamidon sodique	8	Désintégrant
Couche artésunate (Phase interne)		
Artésunate	100,00	Principe actif
Carbonate de calcium	54,00	Diluant
Cellulose microcristalline	90,00	Co-diluant
Croscarmellose sodium	9,80	Désintégrant
Povidone	8,00	Liant
Couche Artésunate (Phase externe)		
Silice colloïdale	0,75	Agent d'écoulement
Stéarate de Magnésium	3,00	Lubrifiant

Un tel comprimé est par exemple comprimé en respectant les paramètres suivants:

- 5 - Pression de compactage de la phase interne de la couche ferroquine : 45 bar ;
- format de compression : 17.5 x 10 mm ;
- force de compression appliquée à la première couche (couche artésunate) : 0 kN ;
- 10 - force de compression appliquée à la seconde couche (couche neutre) : 2 kN ;

- force de compression finale de la seconde couche (couche ferroquine) : 24 kN.

Tableau 2	<i>Quantité (mg/cpr)</i>		
Exemples	2	3	4
Couche Ferroquine (phase interne)			
ferroquine	150	100	50
Carboxyméthylamidon sodique	5,63	3,75	1,88
Cellulose microcristalline	204,94	136,63	68,31
Couche Ferroquine (phase externe)			
Stéarate de Magnésium	3,19	2,13	1,06
Acésulfame de potassium	11,25	7,50	3,75
Couche isolante neutre			
Carbonate de calcium	152	152	152
Cellulose microcristalline	38	38	38
Stéarate de Magnésium	2	2	2
Carboxyméthylamidon sodique	8	8	8
Couche artésunate (Phase interne)			
Artésunate	100	100	100
Carbonate de calcium	54	54	54
Cellulose microcristalline	90	90	90
Croscarmellose sodium	9,80	9,80	9,80
Povidone	8	8	8
Couche Artésunate (Phase externe)			
Silice colloïdale	0,75	0,75	0,75
Stéarate de Magnésium	3	3	3

- 5 Un tel comprimé est par exemple comprimé en respectant les paramètres suivants:
- Pression de compactage de la phase interne de la couche ferroquine : 45 bar ;
 - format de compression : 8,76 x 15,30 mm ;
- 10
- force de compression appliquée à la première couche (couche artésunate) : 0,2 kN ;
 - force de compression appliquée à la seconde couche

(couche neutre) : 0,4 kN ;

- force de compression finale de la troisième couche (couche ferroquine) : 17,5 kN.

5

Tableau 3

Exemples	Quantité (mg/cpr)		
	5	6	7
Couche Ferroquine (phase interne)			
ferroquine	75	50	25
Carboxyméthylamidon sodique	2,81	1,88	0,94
Cellulose microcristalline	102,47	68,31	34,16
Couche Ferroquine (phase externe)			
Stéarate de Magnésium	1,59	1,06	0,53
Acésulfame de potassium	5,63	3,75	1,88
Couche isolante neutre			
Carbonate de calcium	76	76	76
Cellulose microcristalline	19	19	19
Stéarate de Magnésium	1	1	1
Carboxyméthylamidon sodique	4	4	4
Couche artésunate (Phase interne)			
Artésunate	50	50	50
Carbonate de calcium	27	27	27
Cellulose microcristalline	45	45	45
Croscarmellose sodium	4,9	4,9	4,9
Povidone	4	4	4
Couche Artésunate (Phase externe)			
Silice colloïdale	0,38	0,38	0,38
Stéarate de Magnésium	1,50	1,50	1,50

Un tel comprimé est par exemple comprimé en respectant les paramètres suivants:

- Pression de compactage de la phase interne de la couche ferroquine : 45 bar ;
- format de compression : 6,95 * 12,17 mm ;
- force de compression appliquée à la première couche

(couche artésunate) : 0,2 kN ;

- force de compression appliquée à la seconde couche
(couche neutre) : 0,2 kN ;

- force de compression finale de la troisième couche
(couche ferroquine) : 13,4 kN.

5

Tableau 4

Exemples	Quantité (mg/cpr)		
	8	9	10
Couche Ferroquine (phase interne)			
ferroquine	37,5	25	12,5
Carboxyméthylamidon sodique	1,41	0,94	0,47
Cellulose microcristalline	51,23	34,16	17,08
Couche Ferroquine (phase externe)			
Stéarate de Magnésium	0,80	0,53	0,27
Acésulfame de potassium	2,81	1,88	0,94
Couche isolante neutre			
Carbonate de calcium	38	38	38
Cellulose microcristalline	9,5	9,5	9,5
Stéarate de Magnésium	0,5	0,5	0,5
Carboxyméthylamidon sodique	2	2	2
Couche artésunate (Phase interne)			
Artésunate	25	25	25
Carbonate de calcium	13,50	13,50	13,50
Cellulose microcristalline	22,50	22,50	22,50
Croscarmellose sodium	2,45	2,45	2,45
Povidone	2	2	2
Couche Artésunate (Phase externe)			
Silice colloïdale	0,19	0,19	0,19
Stéarate de Magnésium	0,75	0,75	0,75

10 Un tel comprimé est par exemple comprimé en respectant les paramètres suivants:

- Pression de compactage de la phase interne de la

- couche ferroquine : 45 bar ;
 - format de compression : 5.5 * 9.6 mm ;
 - force de compression appliquée à la première couche (couche artésunate) : 0,2 kN ;
 - 5 - force de compression appliquée à la seconde couche (couche neutre) : 0,2 kN ;
 - force de compression finale de la troisième couche (couche ferroquine) : 8,75 kN.
- 10 Selon un autre objet, l'invention consiste en une méthode de fabrication de la composition pharmaceutique.
- Les grains de compression de la couche de ferroquine sont préparés séparément des grains de compression de la couche d'artémisinine ou de ses dérivés et des grains de la couche
- 15 neutre.
- Le grain pour compression de la couche de ferroquine est préparé en
- pré-mélangeant les composés de phase interne,
 - compactant la phase interne, et
 - 20 - mélangeant le grain compacté aux excipients de phase externe.
- Le grain pour compression de la couche d'artémisine ou de ses dérivés est préparé en mélangeant le principe actif et les excipients de phase interne et externe. Le grain de la
- 25 couche neutre est, quant à lui, préparé par un simple mélange de tous ses constituants.
- Puis l'étape de compression est réalisée sur une machine à comprimer multicouches, par exemple de type Fette P102i ou Hata HT45.
- 30
- Plus particulièrement, le grain pour compression de la couche de ferroquine est préparé en suivant les étapes suivantes :
- pesée des composés de phase interne,
 - 35 - tamisage de ces composés,

- pré-mélange de ces composés afin d'obtenir une distribution homogène du principe actif et des excipients,
 - compactage de la phase interne à l'aide d'un compacteur à rouleaux,
 - pesées des excipients de phase externe,
 - mélange du grain compacté de phase interne et des excipients de phase externe pour obtenir un grain prêt pour compression,
- 10 et le grain pour compression de la couche artémisinine ou ses dérivés est préparé suivant le mode opératoire suivant :
- pesée des composés de phase interne,
 - pré-mélange des composés de phase interne,
 - pesée du stéarate de magnésium et de la silice colloïdale puis tamisage de ceux-ci,
 - mélange terminal des composés stéarate de magnésium et silice colloïdale pour obtenir un mélange prêt pour compression.
- 20 Le grain pour compression de la couche neutre est préparé d'après le mode opérationnel suivant :
- pesée de tous les constituants,
 - tamisage de ces constituants,
 - mélange de tous les constituants.
- 25 Le procédé de fabrication des comprimés multicouches, et en particulier tricouches, ferroquine - neutre - artémisinine ou l'un de ses dérivés peut être exemplifié ainsi comme décrit ci-dessous :
- 30 a) préparation de la couche ferroquine
- a1) pesée de la ferroquine, d'un agent diluant, d'un agent désintégrant,
 - a2) pré-mélange durant 15 minutes à 7 tours / minute
 - a3) éventuellement, calibrage sur un calibre rotatif avec
- 35 une grille de 1.5 mm,

- a4) mélange durant 30 minutes à 7 tours / minute,
a5) compactage sur un compacteur à rouleaux, par exemple de type Alexanderwerk WP 50 avec des grilles de 2.5 et 1.25 mm,
- 5 a6) éventuellement, mélange d'un agent lubrifiant et accessoirement d'un édulcorant, puis calibrage de cet ingrédient ou de ces deux ingrédients sur un calibre rotatif avec une grille de 1 mm,
a7) si l'étape a6) a eu lieu, mélange des composés issus de
10 l'étape a6) et des composés issus de l'étape a5),
a8) éventuellement, mélange dans un robotainer, durant 30 minutes à 7 tours / minute
- b) préparation de la couche artémisinine ou l'un de ses
15 dérivés :
- b1) pesée du principe actif (artémisinine ou l'un de ses dérivés), d'un agent diluant, d'un agent désintégrant, d'un agent liant, et d'un co-diluant,
b2) éventuellement, mélange dans un mélangeur par
20 retournement, ou CMA rotatif, durant 15 minutes à 7 tours / minute,
b3) éventuellement, calibrage sur un CMA calibre rotatif avec une grille de par exemple 1 mm,
b4) mélange d'un agent lubrifiant et d'un agent
25 d'écoulement, puis éventuellement calibrage de ces deux ingrédients avec une grille de 1.0 mm,
b5) éventuellement, mélange dans un robotainer durant 15 minutes à 7 tours / minute,
b6) mélange dans un robotainer durant 30 minutes à 7 tours
30 / minute,
- c) préparation de la couche neutre
c1) pesée des deux diluants, de l'agent désintégrant et de l'agent lubrifiant
c2) éventuellement calibrage sur un calibre rotatif avec
35 une grille de 1,0 mm,
c3) éventuellement, mélange dans un mélangeur par retournement, ou CMA rotatif, durant 30 minutes à 7

tours/minute.

d) compression des mélanges obtenus

- en a9) si cette étape a eu lieu, ou le cas échéant dans
5 la dernière étape effectuée en a), et
- en b6), et
- en c3)

par exemple dans une machine à comprimer multicouches, par exemple de type Fette P102i ou Hata HT45.

10

Selon un mode de réalisation de l'invention, les agents cités aux étapes ci-après sont respectivement:

- étape a1) : cellulose microcristalline PH112, carboxyméthylamidon sodique,
 - 15 - étape a6) ou le cas échéant dans la dernière étape effectuée en a) : stéarate de magnésium et l'acésulfame de potassium,
 - étape b1) : carbonate de calcium, croscarmellose sodique, povidone (PVP K30), et cellulose microcristalline PH112,
 - 20 - étape b4) : stéarate de magnésium et silice colloïdale anhydre.
 - étape c1) : cellulose microcristalline, carbonate de calcium, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium.
- 25 A titre d'exemple, une composition pharmaceutique selon l'invention ayant la composition citée dans le tableau et fabriquée selon la méthode sus-citée possède les caractéristiques suivantes :
- format de compression : 17,5 x 10 mm
 - 30 - Dureté moyenne des comprimés (n=10) : 198 N
 - Friabilité après 4 minutes (%) selon la Pharmacopée Européenne (n=10) : 0,21%
 - Durée de désintégration selon la Pharmacopée Européenne (n=6) dans de l'eau purifiée à température
35 ambiante: 123 secondes

- Conformité de finesse de dispersion selon la Pharmacopée Européenne: conforme.

REVENDICATIONS

- 5 1. Composition pharmaceutique multicouches caractérisée en ce qu'elle comprend au moins deux couches et un minimum de deux principes actifs par composition pharmaceutique, ladite composition étant dispersible dans l'eau et comprenant :
- 10 - de la ferroquine sous forme de base, de sel, d'hydrate ou de solvat comme premier principe actif,
 - l'artémisinine ou l'un de ses dérivés sous forme de base, de sel, d'hydrate ou de solvat comme second principe actif,
 - des excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 15
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est sous forme de comprimé.
- 20 3. Composition pharmaceutique selon l'une quelconques des revendications 1 et 2 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est une composition pharmaceutique bicouches.
- 25 4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est une composition pharmaceutique tricouches.
- 30 5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente une durée de désagrégation d'au plus de 120 ± 15 secondes.
- 35 6. Composition pharmaceutique selon l'un quelconque des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que la

composition pharmaceutique présente un format de compression de 5,50 * 9,60 mm et une dureté comprise entre 50 et 160 N.

- 5 7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 5,50 * 9,60 mm et une dureté comprise entre 60 et 150 N.
- 10 8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 5,50 * 9,60 mm et une dureté comprise entre 70 et 140 N.
- 15 9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 6,95 * 12,17 mm et une dureté comprise entre 100 et 175 N.
- 20
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 6,95 * 12,17 mm et une dureté comprise entre 110 et 165 N.
- 25
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 6,95 * 12,17 mm et une dureté comprise entre 115 et 160 N.
- 30
12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 8,76 * 15,3 mm et une dureté comprise
- 35 entre 110 et 230 N.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 8,76 * 15,3 mm et une dureté comprise entre 120 et 220 N.
5
14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 8,76 * 15,3 mm et une dureté comprise entre 130 et 210 N.
10
15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 10 * 17,5 mm et une dureté comprise entre 140 et 260 N.
15
16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 10 * 17,5 mm et une dureté comprise entre 160 et 240 N.
20
17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 10 * 17,5 mm et une dureté comprise entre 170 et 230 N.
25
18. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 5,50 * 9,60 mm et une friabilité après 4 minutes comprise entre 0 et 0,30%.
30
19. Composition pharmaceutique selon la revendication 18 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 5,50 * 9,60 mm et une friabilité comprise entre 0 et 0,20%.
35

- 5 20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 5,50 * 9,60 mm et une friabilité comprise entre 0 et 0,15%.
- 10 21. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et 9 à 11 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 6,95 * 12,17 mm et une friabilité après 4 minutes comprise entre 0 et 0,30%.
- 15 22. Composition pharmaceutique selon la revendication 21 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 6,95 * 12,17 mm et une friabilité comprise entre 0 et 0,20%.
- 20 23. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et 12 à 14 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 8,76 * 15,3 mm et une friabilité après 4 minutes comprise entre 0 et 0,30%.
- 25 24. Composition pharmaceutique selon la revendication 23 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 8,76 * 15,3 mm et une friabilité comprise entre 0 et 0,20%.
- 30 25. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et 15 à 17 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 10 * 17,5 mm et une friabilité après 4 minutes comprise entre 0 et 0,5%.
- 35 26. Composition pharmaceutique selon la revendication 25 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique

présente un format de compression de 10 * 17,5 mm une friabilité comprise entre 0 et 0,4%.

- 5 27. Composition pharmaceutique selon la revendication 26 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente un format de compression de 10 * 17,5 mm une friabilité comprise entre 0 et 0,3%.
- 10 28. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 27 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique comprend un taux d'agent désintégrant inférieur à 5% par rapport à la masse totale du comprimé.
- 15 29. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 27 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique comprend un taux d'agent désintégrant inférieur à 3.5% par rapport à la masse totale du comprimé.
- 20 30. Composition pharmaceutique selon la revendication 28 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique comprend un taux d'agent désintégrant inférieur à 2% dans chacune des couches.
- 25 31. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et/ou 4 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente
- une durée de désagrégation de 120 ± 15 secondes ;
 - 30 - une friabilité inférieure à 0,5% ;
 - un taux d'agent désintégrant inférieur à 5% par rapport à la masse totale du comprimé ;
 - un taux d'agent désintégrant dans chacune des couches inférieure à 2,5% par rapport à la masse
 - 35 totale.
- une dureté comprise entre :

- 5
- 50 et 160 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 5,50 * 9,60 mm ou
 - 100 et 175 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 6,95 * 12,17 mm ou
 - 10
▪ 110 et 230 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 8,76 * 15,30 mm ou
 - 140 et 260 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 10 * 17,50 mm ;
- 15
32. Composition pharmaceutique selon la revendications 31 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique présente :
- 20 - une durée de désagrégation de 120 ± 15 secondes ;
 - une friabilité inférieure à 0,4% ;
 - un taux d'agent désintégrant inférieur à 3,5% par rapport à la masse totale du comprimé ;
 - un taux d'agent désintégrant dans chacune des couches inférieur à 2% par rapport à la masse totale.
 - 25 - une dureté comprise entre :
 - 70 et 140 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 5,50 * 9,60 mm ou
 - 30
▪ 115 et 160 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 6,95 * 12,17 mm ou
 - 130 et 210 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de
 - 35
8,76 * 15,30 mm

ou

- 170 et 230 N lorsque la composition pharmaceutique présente un format de compression de 10 * 17,50 mm.

5

33. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 31 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique comprend :

- des composés de phase interne pour la couche ferroquine qui sont les suivants:
 - 10 ▪ entre 5 et 30% de ferroquine,
 - entre 0.2 et 1.0% d'agent désintégrant,
 - entre 10 et 40% d'agent diluant,
- éventuellement des composés de phase externe pour la couche ferroquine qui sont les suivants:
 - 15 ▪ entre 0.1 et 1% d'agent lubrifiant,
 - entre 0 et 4.0% d'agent édulcorant,
- des composés de phase interne pour la couche artémisinine ou l'un de ses dérivés, composés qui sont les suivants:
 - 20 ▪ entre 5 et 20% d'artémisinine ou d'un de ses dérivés,
 - entre 0 et 10% d'agent diluant,
 - entre 8 et 16% de co-diluant,
 - 25 ▪ entre 0.5 et 2% d'agent liant,
 - entre 0 et 2% d'agent désintégrant,
- éventuellement des composés de phase externe pour la couche artémisinine ou l'un de ses dérivés, composés qui sont les suivants :
 - 30 ▪ entre 0 et 1% d'agent lubrifiant,
 - entre 0 et 0.3% d'agent d'écoulement,
- des composés pour la couche isolante neutre qui sont les suivants:
 - 35 ▪ entre 10 et 30% d'agent diluant,
 - entre 0 et 10% de co-diluant,

- entre 0 et 0,5% d'agent lubrifiant,
 - entre 0 et 2% d'agent désintégrant,
- étant entendu que si la composition pharmaceutique ne comprend pas de phase externe, elle doit contenir de 0.5 à 2% d'agent lubrifiant.

5

34. Composition pharmaceutique selon la revendication 32 caractérisé en ce que :

- 10 - dans les composés de phase interne pour la couche ferroquine, du carboxyméthylamidon sodique comme agent désintégrant, de la cellulose microcristalline comme agent diluant,
- 15 - dans les composés de phase externe pour la couche ferroquine, du stéarate de magnésium comme agent lubrifiant, de l'acésulfame de potassium comme édulcorant,
- 20 - dans les composés de phase interne pour la couche artésunate du carbonate de calcium comme agent diluant de la cellulose microcristalline comme agent co-diluant, de la croscarmellose sodique comme désintégrant de la couche artémisinine ou l'un de ses dérivés, de la povidone comme agent liant de la couche artémisinine ou l'un de ses dérivés,
- 25 - dans les composés de phase externe pour la couche artésunate de la silice colloïdale comme agent d'écoulement, du stéarate de magnésium comme agent lubrifiant,
- 30 - dans les composés de la couche isolante neutre, du carbonate de calcium comme agent diluant, de la cellulose microcristalline comme agent co-diluant, du stéarate de magnésium comme lubrifiant et du carboxyméthylamidon sodique comme agent désintégrant.

35

35. Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des

revendications précédentes, caractérisé par les étapes suivantes :

- a) préparation de la couche ferroquine
- 5 -a1) pesée de la ferroquine, d'un agent diluant, d'un agent désintégrant,
 - a2) pré-mélange durant 15 minutes à 7 tours / minute,
 - a3) éventuellement, calibrage sur un calibre rotatif avec une grille de 1.5 mm,
 - 10 -a4) mélange durant 30 minutes à 7 tours / minute,
 - a5) compactage sur un compacteur à rouleaux, par exemple de type Alexanderwerk WP 50 avec des grilles de 2.5 et 1.25 mm,
 - 15 -a6) éventuellement, mélange d'un agent lubrifiant et accessoirement d'un édulcorant, puis calibrage de cet ingrédient ou de ces deux ingrédients sur un calibre rotatif avec une grille de 1 mm,
 - 20 -a7) si l'étape a6) a eu lieu, mélange des composés issus de l'étape a6) et des composés issus de l'étape a5),
 - a8) éventuellement, mélange dans un robotainer, durant 30 minutes à 7 tours / minute
 - 25
- b) préparation de la couche artémisinine ou l'un de ses dérivés :
- 30 -b1) pesée du principe actif (artémisinine ou l'un de ses dérivés), d'un agent diluant, d'un agent désintégrant, d'un agent liant, et d'un co-diluant,
 - b2) éventuellement, mélange dans un mélangeur par retournement, ou CMA rotatif, durant 15 minutes à 7 tours / minute,
 - 35 -b3) éventuellement, calibrage sur un CMA calibre rotatif avec une grille de par exemple 1 mm,

- 5
- b4) mélange d'un agent lubrifiant et d'un agent d'écoulement, puis éventuellement calibrage de ces deux ingrédients avec une grille de 1.0 mm,
 - b5) éventuellement, mélange dans un robotainer durant 15 minutes à 7 tours / minute,
 - b6) mélange dans un robotainer durant 30 minutes à 7 tours / minute,
- 10
- c) préparation de la couche neutre :
- c1) pesée des deux diluants, de l'agent désintégrant et de l'agent lubrifiant
 - c2) éventuellement calibrage sur un calibre rotatif avec une grille de 1,0 mm,
 - c3) éventuellement, mélange dans un mélangeur par retournement, ou CMA rotatif, durant 30
- 15
- minutes à 7 tours/minute.
- 20
- d) compression des mélanges obtenus
- en a9) si cette étape a eu lieu, ou le cas échéant dans la dernière étape effectuée en a), et
 - en b6), et
 - en c3).