



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2006/09/25
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2007/04/05
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2014/05/27
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2008/03/28
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2006/002185
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2007/036632
 (30) Priorité/Priority: 2005/09/28 (FR0509900)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 9/00* (2006.01),
A61K 47/48 (2006.01), *A61K 9/16* (2006.01),
A61K 9/20 (2006.01), *A61K 9/50* (2006.01)
 (72) Inventeurs/Inventors:
 CHAUDHARI, MAHENDRA B., IN;
 GENDROT, EDOUARD, FR
 (73) Propriétaire/Owner:
 ETHYPHARM, FR
 (74) Agent: GOWLING LAFLEUR HENDERSON LLP

(54) Titre : COMPRIMES ORODISPERSIBLES DE PRINCIPES ACTIFS AMERS
 (54) Title: ORODISPERSIBLE TABLETS OF BITTER ACTIVE PRINCIPLES

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne des granulés enrobés comprenant (A) au moins un principe actif pharmacologique aminé, de préférence sous forme de sel d'addition d'acide, ledit principe actif pharmacologique étant complexé par une résine échangeuse de cations faible comportant des groupes acide carboxylique (COO⁻), et (B) au moins 15 % en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations faible, d'au moins un adsorbant hydrophile, le mélange des composants (A) et (B) étant enrobé par un polymère gastrosoluble, un procédé de préparation de tels granulés, ainsi que des comprimés orodispersibles contenant de tels granulés .



(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
5 avril 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/036632 A1(51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/002185(22) Date de dépôt international :
25 septembre 2006 (25.09.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0509900 28 septembre 2005 (28.09.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : ETHY-PHARM [FR/FR]; 21, rue Saint Matthieu, F-78550 Houdan (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : CHAUDHARI, Mahendra, B. [IN/IN]; 601 Konark Tower, Opp. Saibaba Mandir, Ghantali Road, Naupada Thane (W), 400602 MAHARASHTRA (IN).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(74) Mandataires : PÖPPING, Barbara etc.; Cabinet Plasseraud, 52, rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 9 (FR).

(54) Title: ORODISPERSIBLE TABLETS OF BITTER ACTIVE PRINCIPLES

(54) Titre : COMPRIMES ORODISPERSIBLES DE PRINCIPES ACTIFS AMERS

(57) Abstract: The invention concerns coated granules comprising (A) at least one amine-containing pharmacological active principle, preferably as an acid addition salt, said pharmacological active principle being complexed by low cation-exchange resin comprising carboxylic acid groups (COO⁻), and (B) at least 15 wt. %, based on the total weight of the active principle/low cation-exchange resin complex, of at least one hydrophilic adsorbent, the mixture of said components (A) and (B) being coated with a gastrosoluble polymer. The invention also concerns a method for preparing such granules, as well as orodispersible tablets containing such granules.(57) Abrégé : La présente invention concerne des granulés enrobés comprenant (A) au moins un principe actif pharmacologique aminé, de préférence sous forme de sel d'addition d'acide, ledit principe actif pharmacologique étant complexé par une résine échangeuse de cations faible comportant des groupes acide carboxylique (COO⁻), et (B) au moins 15 % en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations faible, d'au moins un adsorbant hydrophile, le mélange des composants (A) et (B) étant enrobé par un polymère gastrosoluble, un procédé de préparation de tels granulés, ainsi que des comprimés orodispersibles contenant de tels granulés .

WO 2007/036632 A1

COMPRIMES ORODISPERSIBLES DE PRINCIPES ACTIFS AMERS

La présente invention concerne des granulés enrobés
5 contenant des principes actifs pharmacologiques dont les propriétés gustatives désagréables sont masquées à la fois par complexation par une résine échangeuse de cations et par enrobage. Elle concerne également des comprimés orodispersibles contenant de tels granulés enrobés.

10

Il est connu de complexer des substances pharmacologiquement actives présentant des qualités gustatives désagréables, telles qu'un goût amer, en les associant à des résines échangeuses de cations. Ainsi, les
15 brevets US 6 193 962, US 5 811 436 et US 6 514 492 divulguent des formulations pharmaceutiques liquides contenant des principes actifs complexés par une résine de poly(acide méthacrylique) réticulée, en suspension dans une phase aqueuse. Le brevet US 5 219 563 divulgue des granules sèches
20 non enrobés d'un principe actif amer (ranitine) complexé par du poly(acide méthacrylique) réticulé.

Dans le cadre de ses recherches visant à mettre au point des comprimés orodispersibles de substances actives dont il
25 est nécessaire de masquer le goût désagréable, la Demanderesse a toutefois constaté que, pour un certain nombre de substances particulièrement amères et/ou laissant une sensation de brûlure dans la bouche, telles que la fluoxétine, le simple masquage du goût par complexation avec
30 une résine échangeuse de cations était insuffisant.

Il est par ailleurs largement connu dans la technique de masquer le goût désagréable de certains principes actifs par enrobage avec des polymères gastrosolubles. Dans le cas des

substances telles que la fluoxétine présentant une amertume très prononcée et laissant une sensation de brûlure dans la bouche, un tel masquage par enrobage est toutefois relativement inefficace et nécessite des quantités de polymère trop importantes. Ainsi, l'enrobage de la fluoxétine avec 50 % en poids de polymère suffit à peine à masquer l'amertume de la molécule et des quantités allant au-delà de cette valeur ne permettent pas d'obtenir une cinétique de dissolution en milieu acide conforme aux spécifications de la monographie USP des comprimés de fluoxétine qui exige un taux de dissolution supérieur à 85 % en poids en 15 minutes dans une solution d'HCl 0,1 N.

Il existe donc toujours un besoin pour des comprimés orodispersibles de substances pharmacologiquement actives ayant des qualités gustatives particulièrement désagréables, qui allient à la fois un bon masquage de goût et une libération rapide du principe actif en milieu acide.

La Demanderesse a constaté avec surprise qu'il était possible de préparer des formulations pharmaceutiques de principes actifs très amers et/ou provoquant une sensation de brûlure au niveau de la muqueuse buccale, qui permettent de masquer efficacement le goût du principe actif et se dissolvent rapidement en milieu acide, en complexant de manière connue le principe actif avec une résine échangeuse de cations faible comportant des groupes acide carboxylique et en effectuant la granulation du complexe ainsi obtenu en présence d'au moins 15 % en poids, rapporté au complexe résine/principe actif, d'au moins un adsorbant hydrophile, avant de soumettre les granulés ainsi obtenus à un enrobage par un polymère gastrosoluble.

La présente invention a par conséquent pour objet des granulés enrobés formés par un noyau comprenant un mélange

(A) d'au moins un principe actif pharmacologique aminé, de préférence sous forme de sel d'addition d'acide, ledit
5 principe actif pharmacologique étant complexé par une résine échangeuse de cations faible comportant des groupes acide carboxylique (COO^-), et

(B) d'au moins 15 % en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations faible,
10 d'au moins un adsorbant hydrophile, ledit noyau comprenant le mélange des composants (A) et (B) étant enrobé par un polymère gastrosoluble.

L'invention a en outre pour objet des comprimés orodispersibles comprenant de tels granulés enrobés et un ou
15 plusieurs adjuvants choisis parmi les agents de désintégration, les diluants, les excipients pour compression directe, les agents d'écoulement, les lubrifiants, les édulcorants et les arômes.

Le principe actif qui peut être formulé sous forme de
20 granulés et de comprimés orodispersibles selon la présente invention peut en principe être n'importe quelle molécule pharmacologiquement active hydrosoluble qui comporte une fonction amine permettant la formation de liaisons ioniques avec les groupes carboxyle de la résine échangeuse de
25 cations. Il s'agit bien entendu de préférence d'un principe actif qui, lors de l'ingestion, présente des qualités gustatives désagréables nécessitant un masquage efficace. Comme expliqué en introduction, l'invention a un intérêt particulier pour des principes actifs très amers et/ou
30 laissant une sensation de brûlure au niveau de la muqueuse buccale, tels que la fluoxétine, la rispéridone et la plupart des antibiotiques, pour lesquels les méthodes de masquage de goût connues sont insuffisantes ou inadaptées.

Le principe actif est généralement utilisé sous forme de sel d'addition d'acide qui présente une meilleure solubilité dans l'eau que la forme non protonée, cette solubilité étant essentielle pour l'étape de complexation du principe actif par la résine échangeuse de cations qui se fait généralement en phase aqueuse. On peut utiliser en principe n'importe quel sel résultant de l'addition d'un acide pharmacologiquement acceptable connu. Un acide préféré est l'acide chlorhydrique.

La résine échangeuse de cations est une résine échangeuse de cations faible comportant des fonctions -COO^- . Une telle résine présente l'avantage de retenir efficacement le principe actif complexé à un pH faiblement basique, neutre ou faiblement acide (pH de la salive : $7 \pm 0,5$), mais de le libérer rapidement dans un milieu fortement acide où la concentration élevée de protons déplace l'équilibre de dissociation de la résine échangeuse de cations vers la protonation des sites carboxyle.

Ces résines échangeuses de cations sont réticulées de manière à être insolubles dans tous les solvants, y compris l'eau, et à tous les pH. Elles ne sont pas absorbées par l'homme, ce qui fait d'elles des excipients non toxiques. Les résines échangeuse de cations utilisées dans la présente invention ont de préférence une capacité d'échange d'ions au moins égale à 5 mEq/g, de préférence au moins égale à 10 mEq/g et en particulier comprise entre 10 et 30 mEq/g.

On peut citer à titre d'exemples de résines échangeuses de cations faibles préférées, les copolymères d'acide méthacrylique et de divinylbenzène, commercialisées par exemple sous la dénomination AMBERLITE® IRP88 de la société Röhm et Haas et sous la dénomination Indion 234 par Indion Resins.

Pour obtenir un masquage efficace du goût du principe actif, la résine échangeuse de cations est utilisée de préférence en une quantité pondérale au moins égale à celle

du principe actif, et en particulier en une quantité pondérale supérieure à celle du principe actif. Des rapports en poids principe actif/résine compris entre 1 et 4, de préférence entre 1,5 et 2,5 ont donné des résultats satisfaisants. La préparation du complexe principe actif/résine échangeuse de cations sera décrite en détail ci-après et illustrée dans les exemples.

Comme indiqué ci-dessus, la granulation du complexe principe actif/résine échangeuse de cations doit se faire en présence d'une quantité relativement importante au moins égale à 15 % en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations faible, d'au moins un adsorbant hydrophile. Cette quantité importante d'adsorbant hydrophile permet, d'une part, d'adsorber l'eau en excès à l'issue de l'étape de complexation et l'utilisation d'un tel complexe principe actif/résine échangeuse de cations faible dans une formulation sèche telle qu'un comprimé, et favorise la dissolution rapide du principe actif complexé en milieu acide, malgré la double protection, par complexation et enrobage, qui a normalement tendance à retarder la libération du principe actif.

De préférence, dans le cas de la fluoxétine, la présence d'adsorbant hydrophile en quantité au moins égale à 15% en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations faible, permet d'obtenir une cinétique de dissolution en milieu acide conforme aux spécifications de la monographie USP des comprimés de fluoxétine qui exige un taux de dissolution supérieur à 85 % en poids en 15 minutes dans une solution d'HCl 0,1 N.

On peut utiliser n'importe quel adsorbant hydrophile ou n'importe quelle association d'adsorbants hydrophiles généralement utilisés pour la granulation, tels que les dérivés de cellulose, en particulier la cellulose microcristalline, les amidons, le lactose, en particulier le

lactose monohydrate, les polyols et la silice colloïdale telle que l'Aérosil, de préférence la silice précipitée telle que la Syloid 244 FP). Dans un mode de réalisation préféré des granulés selon l'invention, ceux-ci contiennent de 15 à 50 % en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations faible, et en particulier de 20 à 40 % en poids, d'au moins un adsorbant hydrophile.

Dans un mode de réalisation préféré, on utilise en tant qu'agents hydrophiles l'association d'une cellulose microcristalline et d'une silice colloïdale.

Dans un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, le complexe principe actif/résine échangeuse de cations est granulé en présence d'au moins 15 % en poids de cellulose microcristalline et d'au moins 5 % en poids de silice colloïdale.

Les granulés obtenus contenant à la fois le complexe principe actif/résine échangeuse de cations faible et au moins 15 % en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations, d'au moins un adsorbant hydrophile, sont enrobés par un ou plusieurs polymères gastrosolubles en une quantité suffisante pour masquer efficacement le goût d'éventuels résidus de principe actif non complexés par la résine échangeuse de cations.

On entend par polymère gastrosoluble selon la présente invention tout polymère insoluble dans un milieu aqueux basique ou neutre et qui, lorsqu'il est mis en contact avec le milieu acide de l'estomac présentant généralement un pH compris entre 1 et 3, se dissout totalement dans celui-ci.

Les polymères gastrosolubles sont connus et peuvent être choisis par exemple parmi les dérivés cellulosiques et les polymères (méth)acryliques. On peut citer à titre d'exemples de dérivés cellulosiques appropriés l'éthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et l'hydroxypropylcellulose. Les polymères (méth)acryliques utilisables en tant que

polymères gastrosolubles pour l'enrobage des granulés sont par exemple l'EUDRAGIT^{*} E 100 (copolymères de méthacrylates d'alkyle et de méthacrylate d'aminoalkyle).

La quantité de polymère gastrosoluble nécessaire pour
5 obtenir un masquage satisfaisant du goût résiduel est généralement compris entre 5 et 50 %, de préférence entre 10 et 40 % et en particulier entre 15 et 30 % en poids, rapporté au poids total des granulés avant enrobage. L'enrobage peut
10 se faire selon des techniques connues, par exemple par pulvérisation d'une solution aqueuse et/ou alcoolique du polymère sur des granulés en suspension dans un lit fluidisé.

L'invention a enfin pour objet un procédé de fabrication de granulés enrobés comprenant,

15 (a) la complexation, en milieu aqueux, d'au moins un principe actif pharmacologique aminé par une résine échangeuse de cations faible comportant des groupes carboxyle (-COO⁻),

(b) la granulation du complexe principe actif/résine
20 obtenu contenant encore au moins une partie de l'eau utilisée pour la complexation, en présence d'au moins 15 % en poids, de préférence de 15 à 50 % en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine, d'au moins un adsorbant hydrophile, et

25 (c) l'enrobage des granulés obtenus à l'étape (b) par au moins un polymère gastrosoluble.

La complexation du ou des principes actifs par la résine échangeuse de cations se fait par simple mise en contact de
30 ces deux composants dans un milieu aqueux sous agitation. On procède généralement et de préférence en dispersant d'abord le principe actif dans le milieu aqueux afin de le dissoudre au moins partiellement. La résine échangeuse de cations est ensuite ajoutée en une seule fois ou en plusieurs portions et

* Marque de commerce

l'ensemble est agité pendant un temps suffisant pour obtenir la complexation de la quasi-totalité du principe actif. Le processus de complexation est relativement lent car le principe actif dissous doit pénétrer dans les particules de résine insolubles, gonflées par le solvant aqueux. Le temps d'agitation du mélange nécessaire pour obtenir une complexation de la quasi-totalité du principe actif est généralement au moins égal à 1 heure, de préférence compris entre 2 et 4 heures. Dans le cas de la complexation de la fluoxétine par une résine de poly(acide méthacrylique) réticulée, la Demanderesse a constaté qu'au bout de 2 heures, 98 % du principe actif avaient été complexés par la résine. Des tests en bouche ont toutefois montré qu'il était préférable de prolonger la durée de complexation jusqu'à 3 heures. Dans un mode de réalisation alternatif du procédé de l'invention, la complexation peut se faire en deux étapes : une première étape de complexation avec une fraction de la résine, puis filtration de la suspension et mise en contact de la fraction restante de résine avec le filtrat contenant une faible concentration de principe actif non encore complexé.

A la fin de l'étape de complexation, le complexe principe actif/résine n'est pas séché mais soumis à l'étape de granulation suivante avec au moins une partie de l'eau utilisée pour l'étape de complexation. Une partie de l'eau de complexation, comprise généralement entre 30 et 70 %, est éliminée par une technique appropriée telle que la filtration, la décantation, la sédimentation par centrifugation ou l'essorage, ou par une combinaison de ces techniques. La Demanderesse a notamment mis au point une technique d'essorage du complexe par centrifugation dans un sac de filtration (voir exemple 1) qui permet d'éliminer environ 50 % en poids de l'eau et qui est considérablement

plus rapide que la méthode de décantation suivie de l'aspiration du surnageant utilisée jusqu'ici.

Le ou les adsorbants hydrophiles sont ensuite mélangés au complexe encore humide et l'ensemble est soumis à une
5 granulation selon un procédé connu.

L'enrobage des granulés ainsi obtenus peut se faire également selon n'importe quelle technique appropriée connue, par exemple par pulvérisation d'une solution du polymère gastrosoluble, éventuellement additionné d'un ou plusieurs
10 adjuvants, sur les granulés mis en suspension dans un lit fluidisé.

La préparation d'un comprimé orodispersible selon l'invention à partir des granulés obtenus de la manière décrite ci-dessus se fait de manière connue (voir par exemple
15 les demandes de brevet français FR2679451, FR2766086, FR2785538, FR2790387, FR2831820 de la Demanderesse) par mélange des granulés enrobés décrits ci-dessus avec un ou plusieurs adjuvants connus, choisis par exemple parmi les agents de désintégration, les diluants, de préférence les
20 diluants solubles tels que des sucres ou polyols, les excipients pour compression directe, les agents d'écoulement, les lubrifiants, les édulcorants et les arômes, et compression à sec dans une presse à comprimés.

25 L'invention est illustrée ci-après à l'aide des exemples de réalisation suivants.

Exemple 1**Préparation de comprimés orodispersibles de fluoxétine**

5

Complexation (étape (a) du procédé)

On pèse, puis on soumet à un tamisage (tamis 630 µm) 100 g de chlorhydrate de fluoxétine, 200 g de résine AMBERLITE^{*} IRP88 (poly(acide méthacrylique) réticulé par divinylbenzène). On met 800 g d'eau purifiée sous agitation puis on y introduit lentement la fluoxétine sur une période d'environ 5 minutes et l'on poursuit l'agitation du mélange pendant environ 5 minutes, avant d'ajouter progressivement, sur une durée d'environ 10 minutes, l'AMBERLITE^{*} IRP88. On observe alors un épaississement de la suspension qui se refluidifie toutefois assez rapidement. On maintient le mélange ainsi obtenu pendant 2 heures sous agitation en prenant soin de limiter la vitesse d'agitation à la valeur minimale tolérée par l'agitation afin d'éviter la formation de bulles.

20

Essorage du complexe formé

On verse le mélange obtenu dans l'étape (a) ci-dessus dans un sac de filtration en polypropylène (porosité 1 - 5 µm) placé dans un panier d'uneessoreuse (essoreuse Rousselet RC 20) mis en rotation à une vitesse de 400 tours/min. On récupère le filtrat, qui est une suspension trouble et blanchâtre de particules très fines, et on le verse de nouveau dans le sac de filtration contenant le retentat. Ce recyclage du filtrat est effectué deux fois, avec augmentation de la vitesse de l'essoreuse entre 500 et 1000 tours/min entre chaque recyclage. Après le dernier recyclage du filtrat, on fait tourner l'essoreuse pendant quelques minutes. L'essorage est arrêté quand le filtrat est recueilli à une cadence d'une goutte par seconde. On obtient ainsi un

30

* Marque de commerce

retentat dont environ 53 % de l'eau initialement mise en œuvre a été éliminée. Ce retentat encore humide est utilisé directement pour l'étape de granulation.

Granulation (étape (b) du procédé)

5 On ajoute, sur une durée d'environ 5 minutes, 48 g de cellulose microcristalline (Avicel^{*} PH 101) et 18 g de silice précipitée (Syloid^{*} 244 FP) tamisées au complexe fluoxétine/résine échangeuse de cations essoré introduit
10 la vitesse minimale. Après environ 5 à 10 minutes, le mélange est séché en lit fluidisé (GPCG 1) jusqu'à un taux résiduel d'humidité d'environ 5 %. La poudre obtenue est hygroscopique et composée de particules relativement fines. Elle est soumise à un tamisage (500 µm) avant d'être enrobée.

15 Enrobage (étape (c) du procédé)

On ajoute 165 g d'EUDRAGIT^{*} E100 dans 1287 g d'éthanol à 96 % et l'on agite jusqu'à dissolution complète du polymère, puis on ajoute sous agitation 18 g de silice précipité (Syloid^{*} 244 FP).

20 On transfère deux lots de granulés obtenus dans des conditions identiques de la manière décrite ci-dessus, dans la cuve d'enrobage d'un lit fluidisé GPCG 1 équipé d'un Würster et l'on pulvérise la solution d'enrobage avec une buse par le bas sur la masse fluidisée. La pression
25 d'atomisation est réglée à une valeur relativement faible afin d'éviter le bouchage de la buse de pulvérisation par la poudre.

Préparation des comprimés orodispersibles

On prépare par compression à sec des comprimés
30 orodispersibles de 400 mg dosés à 20 mg de fluoxétine base. Ces comprimés ont la composition suivante :

* Marque de commerce

ingrédient	% en poids
Fluoxétine (chlorhydrate)	5,59
Résine échangeuse de cations faible (Amberlite* IRP88)	4,61
Cellulose microcristalline (Avicel*PH 101)	2,68
Silice précipitée	2,51
Eudragit*E100	4,61
TOTAL granulés enrobés	26,57
Mannitol poudre (Mannitol 60)	17,75
Mannitol granulé (Pearlitol*SD200)	41,18
Crospovidone (Kollidon*CL)	8,00
Aspartame	4,00
Arôme Spearmint	4,00
Stéarate de magnésium	1,50
TOTAL	100

La crospovidone, l'aspartame, la silice précipitée, l'arôme et le mannitol poudre sont pesés puis tamisés sur un tamis manuel de 1000 µm. Le mannitol granulé est également tamisé sur ce même tamis mais conservé dans un récipient à part. On mélange la crospovidone, l'aspartame, la silice précipitée, l'arôme et le mannitol en poudre et l'on ajoute au mélange les granulés de fluoxétine, puis le mannitol granulé. L'ensemble est mélangé dans un mélangeur cubique par retournement pendant 10 minutes à 14 tours/min. On ajoute ensuite le stéarate de magnésium, préalablement tamisé sur un tamis de 630 µm. On mélange de nouveau pendant 2 minutes à 14 tours/min.

15 Conditions de compression :

Poinçon : polo 11 mm

Masse : 400 mg

Dureté : 40 N

* Marque de commerce

Epaisseur : environ 4 mm

Cadence : 10 000 - 15 000 cps/h

Régime fill-o-matic = 10 tours/min.

5 Le temps de désintégration des comprimés ainsi préparés, déterminé par un essai sur 6 comprimés, est compris entre 15 et 17 secondes. Ces comprimés satisfont aux spécifications de la monographie USP des comprimés de fluoxétine exigeant un
10 taux de dissolution supérieur à 85 % en poids en 15 minutes dans une solution d'HCl 0,1 N.

Des tests en bouche réalisés ne révèlent ni amertume ni sensation de brûlure au niveau de la muqueuse buccale.

Exemple 2

15 Comprimés orodispersibles de rispéridone

On disperse, dans 200 g d'eau purifiée, 80 g de résine échangeuse de cations (Indion* 204) et on agite avec un agitateur à hélice pendant 10 minutes jusqu'à obtention d'une suspension exempte de grumeaux. On ajoute 20 g de rispéridone
20 et on agite le mélange pendant 1 heure à température ambiante. On granule le complexe rispéridone/résine obtenu avec un mélange de 278 g de lactose monohydrate et de 22 g de silice colloïdale (Aérosil* 200) dans un mélangeur planétaire. On sèche la masse de granulation en lit fluidisé jusqu'à un
25 taux d'humidité de 1 à 3 %. Après tamisage à travers un tamis de 40 mesh, on enrobe les granulés avec une solution aqueuse d'enrobage, préparée à partir de 41,0 g d'Eudragit* EPO 2,88 g de laurylsulfate de sodium, 6,15 g de dibutylsebacatol et 255 g d'eau purifiée, en lit fluidisé par la technique de
30 pulvérisation par le bas. Les granulés obtenus sont séchés dans le même lit fluidisé jusqu'à une teneur en humidité comprise entre 5 et 7 %, puis sont tamisés à travers un tamis de 35 mesh.

* Marque de commerce

On prépare de manière analogue à celle décrite dans l'exemple 1 des comprimés orodispersibles de 400 mg dosés à 4 mg de rispéridone, ayant la composition suivante.

5

ingrédient	% en poids
Granulés de rispéridone/résine enrobés	22,5
Mannitol poudre (Mannitol 60)	21,5
Mannitol granulé (Pearlitol*SD200)	40,5
Polyplasdone*XL	10,0
Aspartame	2,00
Aérosil*200	0,5
Arôme menthe	1,00
Stéarate de magnésium	2,50
TOTAL	100

Les comprimés ont un temps de désintégration dans la cavité buccale inférieur à 40 secondes. Lors de tests en bouche, ils ne présentent pas le moindre goût amer ni ne provoquent de sensation de brûlure dans la cavité buccale.

10

* Marque de commerce

REVENDICATIONS

1. Granulés enrobés formés par un noyau comprenant un mélange

5 (A) d'au moins un principe actif pharmacologique aminé, ledit principe actif pharmacologique étant complexé par une résine échangeuse de cations faible comportant des groupes acide carboxylique (COO^-), et

10 (B) d'au moins 15 % en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations faible, d'au moins un adsorbant hydrophile, ledit adsorbant hydrophile étant une cellulose microcristalline, un amidon, un lactose, un lactose monohydrate, une silice colloïdale, une silice précipitée, ou leurs mélanges,

15 ledit noyau comprenant le mélange des composants (A) et (B) étant enrobé par un polymère gastrosoluble.

2. Granulés enrobés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le principe actif pharmacologique aminé est sous forme de sel d'addition d'acide.

20 3. Granulés enrobés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés par le fait que le principe actif pharmacologique aminé est un principe actif présentant un goût désagréable et/ou provoquant une sensation de brûlure lors de l'ingestion.

25 4. Granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés par le fait que l'adsorbant hydrophile (B) comprend de la cellulose microcristalline et de la silice colloïdale.

30 5. Granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés par le fait que l'adsorbant hydrophile (B) est présent de 15 à 50 % en poids rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations.

6. Granulés enrobés selon la revendication 5, caractérisés par le fait que l'adsorbant hydrophile (B) est présent de 20 à

40 % en poids rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations.

7. Granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisés par le fait que l'adsorbant hydrophile (B) comprend au moins 15 % en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations, de cellulose microcristalline et au moins 5 % en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations, de silice colloïdale.

10 8. Granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés par le fait que le principe actif pharmacologique est choisi dans le groupe constitué de fluoxétine et de rispéridone.

15 9. Granulés enrobés selon la revendication 8, caractérisés par le fait que la fluoxétine et la rispéridone sont sous forme de sels d'addition d'acide.

10 10. Granulés enrobés selon la revendication 9, caractérisés par le fait que le sel d'addition d'acide est un chlorhydrate.

20 11. Granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés par le fait que la résine échangeuse de cations faibles est un poly(acide méthacrylique) réticulé.

25 12. Granulés enrobés selon la revendication 11, caractérisés par le fait que la résine échangeuse de cations faibles est un poly(acide méthacrylique) réticulé par du divinylbenzène.

30 13. Comprimé orodispersible comprenant des granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et un ou plusieurs adjuvants, ledit adjuvant étant un agent de désintégration, un diluant, un excipient pour compression directe, un agent d'écoulement, un lubrifiant, un édulcorant ou un arôme.

14. Procédé de fabrication de granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, comprenant,

(a) la complexation, en milieu aqueux, d'au moins un principe actif pharmacologique aminé par une résine échangeuse
5 de cations faible comportant des groupes carboxyle ($-\text{COO}^-$),

(b) la granulation du complexe principe actif/résine obtenu contenant encore au moins une partie de l'eau utilisée pour la complexation en présence d'au moins 15 % en poids rapporté au poids total du complexe principe actif/résine, d'au
10 moins un adsorbant hydrophile, et

(c) l'enrobage des granulés obtenus à l'étape (b) par au moins un polymère gastrosoluble.

15. Procédé de fabrication de granulés enrobés selon la revendication 14, caractérisé par le fait qu'en (b) la
15 granulation du complexe principe actif/résine obtenu contenant encore au moins une partie de l'eau utilisée pour la complexation est effectuée en présence de 15 à 50 % en poids rapporté au poids total du complexe principe actif/résine, d'au moins un adsorbant hydrophile.

16. Procédé selon la revendication 14 ou 15, caractérisé
20 en ce qu'il comporte en outre, à l'issue de l'étape (a) de complexation, une étape d'essorage du complexe principe actif/résine ainsi obtenu.