

Brevet N°

du 30 septembre 1986

Dir. G. L. R.

- 5 AVR. 1988

30-3-88

9/18/88

PAINT D'ORNE DE L'UNION ROYALE

BL-3947



Ministère du Ministère
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite GLAXO GROUP LIMITED, Clarges House, 6-12
Clarges Street, London W1Y 8DH, United Kingdom, représentée
par E.T. Freylinger & E. Meyers, Ing. Cons. en propr. ind.,
46 rue du Cimetière, Luxembourg

agissant en qualité de mandataires

dépose(nt) ce trente septembre mil neuf cent quatre vingt six
à 15⁰⁰ heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

Comprimé pharmaceutique enrobé contenant de l'ester l-acétoxy-
éthylrique de la céfuroxime et procédé de préparation de
celui-ci.

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. 2 planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 24 septembre 1986

5. la délégation de pouvoir, datée de Londres le 18 septembre 1986

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'ess, inventeur(s) est (sont):

Mr Jamshed Anwar, 9 De Vere Gardens, Ilford, Essex, United
Kingdom

Mr David Samuel Deutsch, 24 Sneath Avenue, London NW11
United Kingdom

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

brevet déposée(s) en (8) Grande Bretagne

le (9) trente septembre mil neuf cent quatre vingt cinq

sous le N° (10) 85 24 001

au nom de (11) GLAXO GROUP LIMITED

élit/élient domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

46 rue du Cimetière, Luxembourg

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à six mois

le déposant

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 30 septembre 1986

à 15⁰⁰ heures



Pr. le Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes

Le chef du service de la propriété intellectuelle.

36513

BL-3947

30 septembre 1986

Reçu

30.3.88

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite GLAXO GROUP LIMITED, Clarges House, 6-12 Clarges Street, London W1Y 8DH, United Kingdom, représentée par E.T. Freylinger & E. Meyers, Ing. Cons. en propr. ind., 46 rue du Cimetière, Luxembourg

agissant en qualité de mandataires

dépose(nt) ce trente septembre mil neuf cent quatre vingt six à 15⁰⁰ heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
Comprimé pharmaceutique enrobé contenant de l'ester l-acétoxy- α -éthylrique de la céfuroxime et procédé de préparation de celui-ci.

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires:

3. 2 planches de dessin, en trois exemplaires:

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 24 septembre 1986

5. la délégation de pouvoir, datée de Londres le 18 septembre 1986

6. le document d'ayant cause (autorisation):

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):

Mr Jamshed Anwar, 9 De Vere Gardens, Ilford, Essex, United Kingdom

Mr David Samuel Deutsch, 24 Sneath Avenue, London NW11 United Kingdom

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de brevet déposée(s) en (8) Grande Bretagne

le 30 septembre mil neuf cent quatre vingt cinq

numéro 85 24 001

nom de l'entreprise: GLAXO GROUP LIMITED

élit élisent domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

46 rue du Cimetière, Luxembourg

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, avec ajournement de cette délivrance à six mois

le déposant

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg en date du: 30 septembre 1986

à 15⁰⁰ heures

Fait le Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes

Le chef du service de la propriété intellectuelle.



p.d.
[Signature]

Revendication de la priorité de
la demande de brevet déposée en
Grande-Bretagne le 30 septembre 1985
sous le no 85 24 001.

Mémoire descriptif déposé à l'appui
d'une demande de brevet d'invention
pour:

Comprimé pharmaceutique enrobé contenant
de l'ester 1-acétoxyéthylique de la
céfuroxime et procédé de prépara-
tion de celui-ci.

Glaxo Group Limited
Clarges House, 6-12 Clarges Street
London W1Y 8DH, United Kingdom

La présente invention est relative aux compositions pharmaceutiques et aux comprimés contenant l'ester 1-acétoxyéthylrique de la céfuroxime auquel on a attribué la dénomination commune de "céfuroxime axétil".

5 La céfuroxime, telle qu'elle est décrite dans le brevet britannique n° 1453049, est un antibiotique à large spectre très utile, caractérisé par une activité élevée contre une grande variété de micro-organismes Gram-positif et Gram-négatif, cette propriété étant
10 accrue par la stabilité très élevée du composé à l'action des B-lactamases produites par différents micro-organismes Gram-négatif. La céfuroxime et son sel ont principalement un intérêt en tant qu'antibiotiques susceptibles d'être injectés dans la mesure où ils sont
15 peu absorbés dans l'appareil digestif.

 On a trouvé que l'estérification du groupe carboxyle de la céfuroxime pour produire l'ester 1-acétoxyéthylrique et obtenir la céfuroxime axétil améliore l'efficacité par administration orale comme cela est décrit dans le brevet
20 britannique n° 1571683. La présence du groupe estérifiant 1-acétoxyéthyle produit une absorption notable du composé dans l'appareil digestif où le groupe estérifiant est hydrolysé par des enzymes présentes par exemple dans le sérum ou les tissus du corps afin de
25 libérer l'acide actif à propriété antibiotique.

 Il est particulièrement avantageux d'employer de la céfuroxime axétil- sous une forme amorphe comme cela est décrit dans le brevet britannique n° 2127401.

 La céfuroxime axétil a par suite étendu le potentiel
30 thérapeutique intéressant de la céfuroxime en permettant l'élaboration d'une forme d'antibiotique qui peut être administrée par voie orale plutôt qu'uniquement par injection.

 Une façon adéquate de présenter la céfuroxime axétil
35 en vue d'une administration orale, est de la mettre sous

la forme d'un comprimé. En revanche, la céfuroxime axétil a un goût très amer qui est très persistant et qui ne peut être masqué de manière appropriée en ajoutant des édulcorants et des agents aromatisants. Afin de fournir des comprimés de céfuroxime axétil qui ne présentent pas l'inconvénient important d'être amers, on a trouvé qu'il était nécessaire d'utiliser des comprimés enrobés par un film.

Quand les comprimés de céfuroxime axétil sont enrobés dans un film de façon classique, on a trouvé qu'ils satisfaisaient aux tests de désintégration standards (avec des disques) décrits dans les pharmacopées britannique et américaine (pharmacopée britannique (1980) XIIIA, AII3; pharmacopée américaine XXI, p. 1243). On a trouvé toutefois que lorsqu'on administrait de tels comprimés enrobés par un film à des volontaires humains, on obtenait des faibles taux d'absorption de céfuroxime axétil dans l'appareil digestif.

On a maintenant découvert qu'une fois que la céfuroxime axétil est en contact avec des milieux aqueux, elle forme une masse gélatineuse. Cet effet de gélification est dépendant de la température mais il se produit à des températures d'environ 37°C, c'est-à-dire aux températures physiologiques auxquelles se produit le processus de désintégration des comprimés administrés par voie orale. On a en outre trouvé qu'avec la pénétration relativement lente de l'humidité à travers le film d'enrobage jusqu'au noyau, qui se produit lors de l'administration des comprimés de céfuroxime axétil munis de film d'enrobage classique, la céfuroxime axétil présente dans le noyau du comprimé peut encore se gélifier. Cette gélification résulte en une désintégration médiocre du noyau du comprimé et donc en une faible dissolution de la céfuroxime axétil. L'absorption dans l'appareil digestif est donc réduite de manière importante. Ceci se produit à la fois avec la forme cristalline et la forme amorphe de

la céfuroxime axétil précitée.

On a en outre découvert que le problème de la gélification pouvait être surmonté et que l'activité biologique élevée de la céfuroxime axétil pouvait être maintenue en préparant un comprimé enrobé dans un film dont le film, lorsqu'il rentre en contact avec un fluide gastro-intestinal, se rompt très rapidement et dont le noyau se désintègre ensuite immédiatement en permettant ainsi la dispersion et la dissolution de la céfuroxime axétil dans l'appareil digestif avant que tout effet de gélification ne se produise.

Selon une caractéristique de l'invention, on fournit un comprimé pharmaceutique destiné à être administré par voie orale, comprenant une partie formant le noyau du comprimé contenant une quantité efficace de l'ester 1-acétoxyéthylrique de la céfuroxime au céfuroxime axétil en tant qu'ingrédient actif et un film d'enrobage qui sert à masquer le goût amer de la céfuroxime axétil lors de l'administration par voie orale, le film d'enrobage ayant un temps de rupture de moins de 40 secondes, de préférence de moins de 25 secondes et plus particulièrement de moins de 15 secondes quand on effectue la mesure à l'aide du test de rupture tel qu'il est défini ici et le noyau du comprimé se désintégrant immédiatement après la rupture du film d'enrobage dans ledit test de rupture.

Dans le test de rupture tel qu'il est défini ici, le comprimé enrobé dans un film est disposé dans un bécher contenant de l'acide chlorhydrique dilué (0,07 M) à 37°C. Le temps de rupture mesuré correspond au temps qui s'écoule avant que le noyau du comprimé n'apparaisse juste visible à l'oeil nu à travers le film d'enrobage rompu. Les figures 1 à 8 des dessins annexés illustrent à des temps de mesure respectivement de 0,5,7,10,11,12,13 et 15 secondes la rupture du film d'enrobage suivie par la désintégration immédiate du noyau d'un comprimé enrobé

dans un film suivant l'invention ayant un temps de rupture de moins d'environ 5 secondes.

5 On a trouvé qu'il était utile de définir les films d'enrobage des comprimés selon l'invention par les temps de rupture moyens de lots représentatifs de comprimés enrobés dans un film.

10 Ainsi, suivant une autre caractéristique de l'invention, on fournit un comprimé pharmaceutique destiné à être administré par voie orale, comprenant une partie formant le noyau du comprimé contenant une quantité efficace de céfuroxime axétil en tant qu'ingrédient actif et un film d'enrobage qui sert à masquer le goût amer de la céfuroxime axétil lors d'une administration par voie orale, le fil d'enrobage ayant un
15 temps moyen de rupture pour un lot de 20 comprimés de moins de 35 secondes, de préférence de moins de 25 secondes et plus particulièrement de moins de 15 secondes, mesuré par le test de rupture tel que défini ici et le noyau du comprimé se désintégrant immédiatement
20 après la rupture du film d'enrobage dans ledit test de rupture.

Selon encore une autre caractéristique de l'invention, on fournit un comprimé pharmaceutique destiné à être administré par voie orale, comprenant une
25 partie formant le noyau du comprimé contenant une quantité efficace de céfuroxime axétil en tant qu'ingrédient actif et un film d'enrobage qui sert à masquer le goût amer de la céfuroxime axétil lors d'une administration par voie orale, le film d'enrobage ayant
30 un temps moyen de rupture pour un lot de 100 comprimés de moins de 30 secondes, de préférence de moins de 20 secondes et plus particulièrement de moins de 12 secondes, mesuré par le test de rupture tel que défini ici et le noyau du comprimé se désintégrant immédiatement
35 après la rupture du film d'enrobage dans ledit test de rupture.

Afin d'obtenir des films d'enrobage qui se rompent rapidement conformément à la présente invention, on préfère appliquer une couche relativement mince de la composition filmogène sur le noyau du comprimé. Afin d'obtenir des noyaux de comprimé qui se détachent immédiatement après la rupture du film d'enrobage dans le test de rupture, il est pratique d'incorporer dans le noyau, une quantité efficace d'un agent de désintégration.

Selon encore une autre caractéristique de l'invention, on fournit un procédé de préparation d'un comprimé conforme à l'invention enrobé dans un film comme cela a été décrit ci-dessus, dans lequel un noyau de comprimé contenant de la céfuroxime axétil, est enrobé par une composition filmogène, ladite composition filmogène étant appliquée en une quantité telle que le temps de rupture du comprimé enrobé dans un film soit conforme à l'invention telle qu'elle est définie ci-dessus, le noyau du comprimé contenant une quantité efficace d'un agent de désintégration de telle façon qu'il se désintègre immédiatement après la rupture du film d'enrobage dans le test de rupture tel qu'il est défini ici.

La composition filmogène est de préférence une solution aqueuse d'un agent filmogène soluble dans l'eau mais des solutions d'agents filmogènes dans d'autres solvants peuvent être utilisés si on le souhaite. L'agent filmogène peut par exemple être une substance polymère dotée de propriétés filmogènes appropriées, de telles substances polymères ont de préférence un poids moléculaire moyen en nombre qui n'est pas supérieure à 15 000. Les agents filmogènes qui sont utiles, comprennent les hydroxyalkylcelluloses (par exemple l'hydroxypropylcellulose ou les hydroxyméthylpropylcelluloses telles que l'hydroxypropylméthylcellulose 5 ou 6 ou l'hydroxy-

propylméthylcellulose 15) et les autres polymères à base de cellulose (par exemple des éthers hydroxypropoxyliques et méthyliques associés à des substrats de cellulose, tels que le Sépifilm 002) qui peuvent être utilisés à la fois dans des systèmes de solvants aqueux et non-aqueux, les alkylcelluloses telles que la méthyl ou l'éthylcellulose qui peuvent être utilisées dans des systèmes aqueux, la polyvinylpyrrolidone (dans des solvants aqueux ou non-aqueux), l'acétate-phtalate de polyvinyle, la gomme-laque ou la zéine (chacun de ceux-ci nécessitant des systèmes de solvants non-aqueux) et les composés polymères à base d'acide métacrylique et d'esters de celui-ci, tels que l'Eudragit E et l'Eudragit E30D. On préfère particulièrement l'hydroxypropylméthylcellulose 5 ou 6.

Les compositions filmogènes peuvent également contenir de manière appropriée des excipients tels que des plastifiants (par exemple le propylène glycol, le polyéthylène glycol, le glycérol et le sorbitol, chacun de ceux-ci étant utilisés dans des solvants aqueux et le triacétate de glycérol, le phtalate de diéthyle et le citrate de triéthyle chacun de ceux-ci étant utilisé dans des solvants non-aqueux), des conservateurs (par exemple les hydroxybenzoates de méthyl et de propyle) et des colorants (par exemple des pigments au bioxyde de titane avec des colorants laques et des pigments à l'oxyde de fer). Le fait d'incorporer de tels excipients réduit en général la résistance à la traction des films d'enrobage formés en utilisant des compositions filmogènes et ceci présente également l'effet utile de réduire le temps de rupture des films d'enrobage en permettant ainsi d'utiliser des films d'enrobage d'épaisseurs plus importantes tout en obtenant les temps de rupture requis par la présente invention. Le poids des films d'enrobage appliqués sur les comprimés selon l'invention, est de préférence de 1 mg pour 10 à 70 mm² de la surface du

comprimé et plus particulièrement de 1 mg pour 12 à 35 mm² de cette surface.

Le noyau du comprimé peut être formulé de telle façon qu'il se désintègre immédiatement après la rupture du film d'enrobage en utilisant des procédés bien connus dans la technique. Ceci peut généralement être obtenu en utilisant des agents de désintégration. Les agents de désintégration qui peuvent être utilisés pour produire les propriétés de désintégration requise, comprennent par exemple l'amidon de pommes de terre, le glycolate sodique d'amidon, un extrait de soja dégraissé, la polyvinylpyrrolidone réticulée et les carboxyméthylcelluloses réticulées, les carboxyméthylcelluloses sodiques (Crosscarmellose sodique) étant particulièrement préférées. Les noyaux de comprimé comprennent de manière appropriée de 2 à 15% en poids d'agent de désintégration, de préférence de 4 à 10% en poids.

Des exemples d'autres excipients pharmaceutiquement acceptables qui peuvent être présents dans le noyau des comprimés de l'invention enrobés dans un film, comprennent des liants, tels que l'amidon de maïs pré gélatinisé, de la polyvinylpyrrolidone et des hydroxypropylméthylcelluloses telles que l'hydroxypropylméthylcellulose 5 ou 6, des charges, par exemple de l'amidon, du lactose, de la cellulose micro-cristalline et des phosphates calciques, des lubrifiants et des adjuvants d'écoulement, par exemple des huiles végétales hydrogénées, du talc et de la silice, et des agents mouillants, par exemple du laurylsulfate de sodium.

Les noyaux des comprimés peuvent être préparés de manière appropriée en mélangeant ensemble l'ingrédient actif et les excipients puis en compactant (par exemple par compactage au rouleau) pour obtenir des feuilles ou en comprimant directement pour obtenir des chapelets de

comprimés. Les feuilles compactées ou les chapelets peuvent être ensuite brisés pour former des granulés. La granulation peut être effectuée par exemple en faisant passer les chapelets de comprimés ou les feuilles compactées à travers un tamis ou un dispositif de granulation oscillant. Ces granulés peuvent être, si on le souhaite mélangés avec des excipients supplémentaires, par exemple des agents de désintégration et des régulateurs d'écoulement avant qu'ils ne soient comprimés pour former des noyaux de comprimé en utilisant par exemple des poinçons classiques pour obtenir le poids de noyau requis.

Le noyau du comprimé peut être enrobé dans un film avec la composition filmogène par des procédés bien connus dans la technique utilisant des milieux aqueux ou un solvant. Les comprimés peuvent être enrobés dans des machines d'enrobage classiques telles que la Manesty Accelacota, la machine d'enrobage Driam ou la machine d'enrobage de type Hi. Quand on utilise par exemple une machine Manesty Accelacota de 60,96 cm avec une charge de 44 000 comprimés, comme cela est décrit dans l'exemple 1 ci-dessous, la vitesse d'application de la composition filmogène sur le noyau de comprimé est située de manière appropriée dans la plage allant de 10 à 40 ml/min, de préférence d'environ 20 à 30 ml/min afin d'obtenir un poids préféré de film d'enrobage tel qu'il est défini ci-dessus. La température de l'air entrant est réglée de manière appropriée de 40 à 70°C, de préférence de 50 à 55°C. Le taux d'humidité approprié dans l'air entrant va jusqu'à 30% d'humidité relative. L'homme de l'art comprendra bien entendu que l'opération d'enrobage est commandée au niveau des paramètres précités afin d'éviter le mouillage excessif accompagné d'une désintégration locale, l'attaque et le chauffage excessif de la surface pendant la pulvérisation accompagnés d'un revêtement médiocre dû à l'adhérence réduite des gouttes sèches. On

comprendra que toute modification de la machine Manesty Accelacota, par exemple en changeant les moyens de déflexion, ou que l'utilisation d'un dispositif différent, peut modifier les conditions optimales de
5 préparation des films d'enrobage.

Les comprimés enrobés peuvent être séchés, par exemple en les laissant dans la machine d'enrobage après avoir été enrobés ou en les transférant jusqu'à un four de séchage ou dans un séchoir à air chaud.

10 La céfuroxime axétil incorporée dans les noyaux de comprimés est de préférence sous la forme amorphe, comme cela est décrit dans le brevet britannique n° 2127401.

Les comprimés suivant l'invention comprennent de préférence de 30 à 95%, plus particulièrement de 50 à 85%
15 en poids de céfuroxime axétil. Chaque noyau de comprimé contient de manière appropriée de 50 à 500 mg de céfuroxime sous forme de céfuroxime axétil. Les doses employées pour le traitement chez l'homme sont spécifiquement de 100 à 3000 mg de céfuroxime par jour,
20 par exemple de 250 à 2000 mg de céfuroxime par jour pour l'adulte et de 125 à 1000 mg de céfuroxime par jour pour l'enfant bien que la précision de la dose dépende entre autres de la fréquence d'administration.

Les exemples suivants illustrent la présente
25 invention.

La céfuroxime axétil utilisée dans les exemples a une pureté élevée et est sous la forme d'un matériau amorphe préparé comme cela est décrit dans le brevet britannique n° 2127401.

30 Les pigments de type Opaspray sont à base de bioxyde de titane et de colorants laques et sont fournis par la société Colorcon Limited de Orpington, Kent, Royaume-Uni.

Tous les pourcentages qui sont donnés ici sont des pourcentages en poids, à moins que cela ne soit spécifié
35 autrement.

Exemple 1

	noyau du comprimé	mg/comprimé
	céfuroxime axétil, équivalent à	125,00 mg de céfuroxime
5	cellulose microcristalline	47,51
	croscarmellose sodique de type A	20,00
	lauryl sulfate de sodium	2,25
	bioxyde de silicium	0,63
	huile végétale hydrogénée	4,25

10

Tous les ingrédients à l'exception du bioxyde de silicium et de la moitié de la Croscarmellose sodique, ont été mélangés ensemble et compactés en utilisant un dispositif de compactage à rouleau. Le matériau compacté a été réduit en granulés en utilisant un dispositif de granulation oscillant et les granulés résultants ont été mélangés avec les excipients restants et ils ont été ensuite comprimés en utilisant une machine classique de fabrication de comprimés.

20

Composition filmogène % poids/volume

	hydroxypropylméthylcellulose 5 ou 6	10,00
	propylène glycol	0,60
25	hydroxybenzoate de méthyle	0,10
	Opaspray blanc M-1-7120	7,00
	hydroxybenzoate de propyle	0,08
	eau distillée q.s.p 100%	

30

On a préparé la composition filmogène en dispersant les ingrédients dans de l'eau distillée. On l'a ensuite appliquée sur approximativement 44 000 comprimés dans une machine Manesty Accelacota de 60,96 cm avec comme objectif un poids d'enrobage d'environ 1 mg pour 27 mm² sur les comprimés. On a maintenu la vitesse d'application

35

de la composition filmogène à une valeur de 20 à 30 ml/min et on a maintenu la température de l'air entrant à une valeur de 50 à 55°C en ne permettant pas au taux d'humidité dans l'air entrant d'excéder la valeur de 30%.
 5 On a effectué les réglages de la vitesse d'application et de la température de l'air entrant à l'intérieur des fourchettes précitées en fonction des besoins pendant le déroulement des opérations de pulvérisation afin d'éviter soit un mouillage excessif ou un séchage excessif comme
 10 cela a été décrit précédemment.

Le temps de rupture moyen du film d'enrobage (100 comprimés) était de 4,9 secondes.

Exemple 2

15

Noyau du comprimé	mg/comprimé
céfuroxime axétil équivalent à	125,00 mg de céfuroxime
cellulose microcrystalline	95,02
Croscarmellose sodique de type A	40,00
Lauryl sulfate de sodium	4,50
bioxyde de silicium	1,25
huile végétale hydrogénée	8,5

25

On a mélangé ensemble tous les ingrédients à l'exception du bioxyde de silicium et de la moitié de la Croscarmellose sodique et on a procédé au compactage en utilisant un dispositif de compactage à rouleau. On a
 30 réduit le matériau compacté en granulés en utilisant un dispositif de granulation oscillant et on a mélangé les granulés résultant avec les excipients restants et on les a ensuite comprimés en utilisant une machine classique de
 35 fabrication de comprimés.

Composition filmogène

% poids/volume

	hydroxypropylméthylcellulose 5 ou 6	10,00
	propylène glycol	0,60
	hydroxybenzoate de méthyle	0,10
	Opaspray bleu M-1-4395B	12,00
5	hydroxybenzoate de propyle	0,08
	eau distillée q.s.p. 100%	

On a préparé la composition filmogène en dispersant les ingrédients dans de l'eau distillée. On l'a ensuite appliquée sur approximativement 22 000 comprimés dans une machine Manesty Accelacota de 60,96 cm avec comme objectif un poids d'enrobage d'environ 1 mg pour 32 mm² sur les comprimés dans les conditions décrites dans l'exemple 1.

Le temps de rupture moyen du film d'enrobage (100 comprimés) était de 3,5 secondes.

Exemple 3

20	Noyau du comprimé	mg/comprimé
	céfuroxime axétil équivalent à	250 mg de céfuroxime
	cellulose microcristalline	94,55
25	Croscarmellose sodique de type A	15,50
	Lauryl sulfate de sodium	4,50
	bioxyde de silicium	1,25
	huile végétale hydrogénée	8,50

On a mélangé ensemble tous les ingrédients à l'exception du bioxyde de silicium et on a procédé au compactage en utilisant un dispositif de compactage à rouleau. On a réduit le matériau compacté en granulés à l'aide d'un dispositif de granulation oscillant et on a mélangé les granulés résultants avec le bioxyde de

silicium et on les a comprimés en utilisant une machine classique de fabrication de comprimés.

	Composition filmogène	% poids/volume
5	hydroxypropylméthylcellulose 5 ou 6	10,00
	propylène glycol	0,60
	hydroxybenzoate de méthyle	0,10
	hydroxybenzoate de propyle	0,08
10	Opaspray bleu M-1-4395B	12,00
	eau distillée q.s.p: 100%	

On a préparé le film d'enrobage en dispersant les ingrédients dans de l'eau distillée. On a enrobé les comprimés en utilisant la technique d'enrobage dans un film décrite dans les exemples 1 et 2 avec pour objectif un poids d'enrobage d'environ 1 mg pour 32 mm².

Exemple 4

20	Noyau du comprimé	mg/comprimé
	céfuroxime axétil équivalant à	500,00 mg de céfuroxime
25	cellulose microcristalline	190,04
	croscarmellose sodique de type A	80,00
	Lauryl sulfate de sodium	9,00
	bioxyde de silicium	2,50
	huile végétale hydrogénée	17,00

On a mélangé ensemble tous les ingrédients à l'exception du bioxyde de silicium et de la moitié de la croscarmellose sodique et on a procédé au compactage en utilisant un dispositif de compactage à rouleau. On a réduit le matériau compacté en granulés en utilisant un dispositif de granulation oscillant et on a mélangé les

granulés résultants avec les excipients restants et on les a ensuite comprimés en utilisant une machine classique de fabrication de comprimés.

5	Composition filmogène	% poids/volume
	hydroxypropylméthylcellulose 5 ou 6	10,00
	propylène glycol	0,60
	hydroxybenzoate de méthyle	0,10
10	Opaspray bleu M-1-4399	12,00
	hydroxybenzoate de propyle	0,08
	eau distillée q.s.p. 100%	

15 On a préparé la composition filmogène en dispersant les ingrédients dans de l'eau distillée. On l'a ensuite appliquée sur approximativement 11 000 comprimés dans une machine Manesty Accelacota de 60,96 cm avec pour objectif un poids d'enrobage d'environ 1 mg pour 27 mm² sur les comprimés dans les conditions décrites dans l'exemple 1.

20 Le temps de rupture moyen du film d'enrobage (100 comprimés) était de 2,5 secondes.

25

REVENDICATIONS

1. Comprimé pharmaceutique destiné à être administré par voie orale, caractérisé en ce qu'il comprend une partie formant le noyau du comprimé contenant une quantité efficace de céfuroxime axétil en tant qu'ingrédient actif et un film d'enrobage qui sert à masquer le goût amer de la céfuroxime axétil lors d'une administration par voie orale, le film d'enrobage ayant un temps de rupture de moins de 40 secondes correspondant à la mesure d'un test de rupture suivant lequel le temps de rupture correspond au temps qui s'écoule avant que le noyau du comprimé n'apparaisse juste visible à l'oeil nu à travers le film d'enrobage rompu et le noyau du comprimé se désintégrant immédiatement après la rupture du film d'enrobage dans ledit test de rupture.

2. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le temps de rupture du film d'enrobage est inférieur à 25 secondes.

3. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le temps de rupture du film d'enrobage est inférieur à 15 secondes.

4. Comprimé pharmaceutique destiné à être administré par voie orale, comprenant une partie formant le noyau du comprimé contenant une quantité efficace de céfuroxime axétil en tant qu'ingrédient actif et un film d'enrobage qui sert à masquer le goût amer de la céfuroxime axétil lors d'une administration par voie orale, le film d'enrobage ayant un temps moyen de rupture pour un lot de 20 comprimés de moins de 35 secondes correspondant à la mesure d'un test de rupture suivant lequel le temps de rupture correspond au temps qui s'écoule avant que le noyau du comprimé

n'apparaisse juste visible à l'oeil nu à travers le film d'enrobage rompu et le noyau du comprimé se désintégrant immédiatement après la rupture du film d'enrobage dans ledit test de rupture.

5 5. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le temps moyen de rupture pour un lot de 20 comprimés, est inférieur à 25 secondes.

10 6. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 5, caractérisé en ce que le temps moyen de rupture pour un lot de 20 comprimés, est inférieur à 15 secondes.

15 7. Comprimé pharmaceutique destiné à être administré par voie orale, caractérisé en ce qu'il comprend une partie formant le noyau du comprimé contenant une quantité efficace de c é f u r o x i m e a x é t i l e n t a n t qu'ingrédient actif et un film d'enrobage qui sert à masquer le goût amer de la céfuroxime axétil lors d'une administration par voie orale, le film d'enrobage ayant un temps moyen de rupture pour un lot de 100 comprimés de moins de 30
20 secondes correspondant à la mesure d'un test de rupture suivant lequel le temps de rupture correspond au temps qui s'écoule avant que le noyau du comprimé n'apparaisse juste visible à l'oeil nu à travers le film d'enrobage rompu et le noyau du comprimé se désintégrant
25 immédiatement après la rupture du film d'enrobage dans ledit test de rupture.

8. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le temps moyen de rupture pour un lot de 100 comprimés est inférieur à 20 secondes.

30 9. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 8, caractérisé en ce que le temps moyen de rupture pour un lot moyen de 100 comprimés, est inférieur à 12 secondes.

35 10. Comprimé pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le film d'enrobage comprend une hydroxyalkylcellulose en tant

qu'agent filmogène.

11. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 10, caractérisé en ce que l'agent filmogène est une hydroxypropyl-méthylcellulose.

5 12. Comprimé pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'agent filmogène est de l'hydroxypropyl-méthylcellulose 5 ou 6.

10 13. Comprimé pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le poids du film d'enrobage est de 1 mg pour 10 à 70 mm² de la surface du comprimé.

14. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 13, caractérisé en ce que le poids du film d'enrobage est de 1 mg pour 12 à 35 mm de la surface du comprimé.

15 15. Comprimé pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le noyau du comprimé contient de la céfuroxime axétil sous forme amorphe.

20 16. Comprimé pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il contient de 30 à 95% en poids de céfuroxime axétil.

17. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 16, caractérisé en ce qu'il contient de 50 à 85% en poids de céfuroxime axétil.

25 18. Comprimé pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il contient de 50 à 500 mg de céfuroxime sous la forme de céfuroxime axétil dans le noyau du comprimé.

30 19. Comprimé pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le noyau du comprimé contient un agent de désintégration.

20. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 19, caractérisé en ce que l'agent de désintégration comprend une carboxyméthylcellulose réticulée.

35 21. Procédé de préparation d'un comprimé pharmaceutique tel que revendiqué suivant l'une

quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on enrobe un noyau de comprimé comprenant de la céfuroxime axétil avec une composition filmogène, la composition filmogène étant appliquée en une quantité appropriée pour que le temps de rupture du comprimé enrobé dans un film soit tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9 et le noyau du comprimé contenant une quantité efficace d'un agent de désintégration de telle façon qu'il se désintègre immédiatement après la rupture du film d'enrobage dans le test de rupture défini dans les revendications précédentes.

22. Procédé suivant la revendication 21, caractérisé en ce que le noyau du comprimé est formé en comprimant des granulés comprenant de la céfuroxime axétil et au moins un véhicule ou excipient pharmaceutique.

23. Procédé suivant la revendication 21 ou 22, caractérisé en ce que les granulés contiennent un agent de désintégration.

24. Procédé suivant la revendication 22 ou 23, caractérisé en ce qu'on mélange un agent de désintégration aux granulés avant de les comprimer.

25. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 21 à 24, caractérisé en ce que la composition filmogène comprend une solution aqueuse d'un agent filmogène soluble dans l'eau.

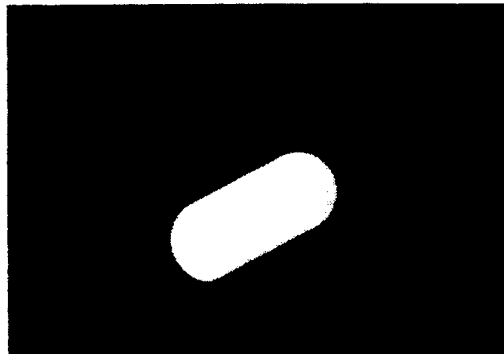


FIG.1.

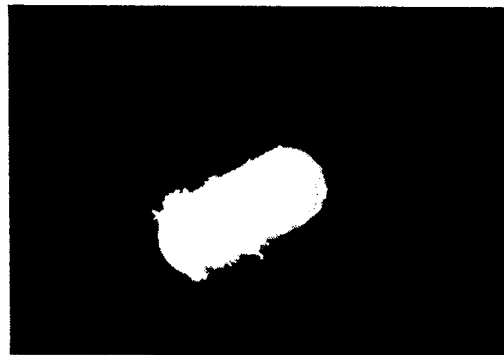


FIG.2.

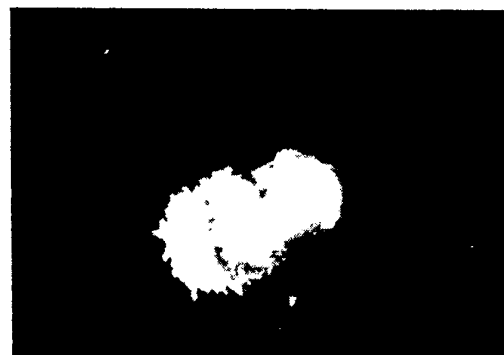


FIG.3.

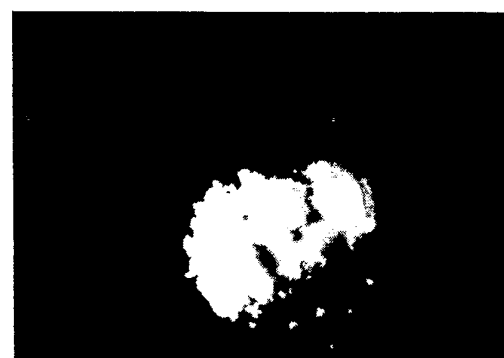


FIG.4.

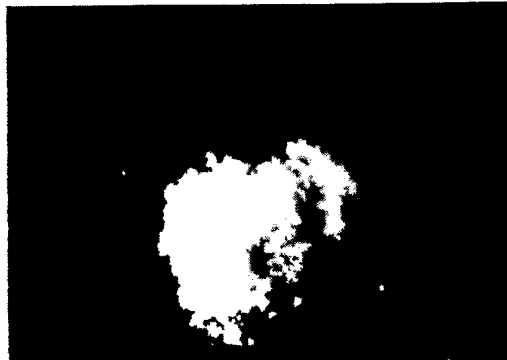


FIG.5.



FIG.6.



FIG.7.

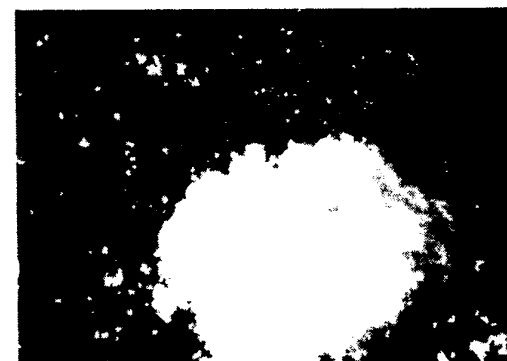


FIG.8.