



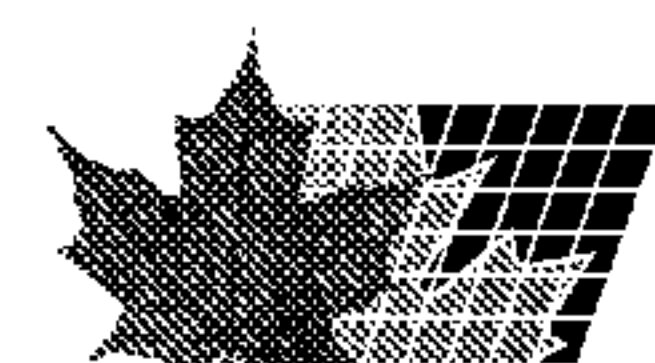
(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/02/29
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2000/09/08
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2001/08/31
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2000/000495
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2000/051568
(30) Priorité/Priority: 1999/03/01 (99/02516) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ A61K 9/20
(71) Demandeur/Applicant:
ETHYPHARM, FR
(72) Inventeurs/Inventors:
CHAUVEAU, CHARLES ANDRE, FR;
DI COSTANZO, MATHIEU ERNEST JEAN-BAPTISTE,
FR;
GENDROT, EDOUARD ANDRE, FR;
DI COSTANZO, LAURENT, FR
(74) Agent: GOUDREAU GAGE DUBUC

(54) Titre : COMPRIME ORODISPERSIBLE PRESENTANT UNE FAIBLE FRIABILITE ET SON PROCEDE DE PREPARATION
(54) Title: ORALLY DISPERSIBLE TABLET WITH LOW FRIABILITY AND METHOD FOR PREPARING SAME

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche au contact de la salive en moins de 30 secondes et en formant une suspension aisée à avaler et qui est à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagréation, un agent soluble et un agent lubrifiant, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est sous forme pulvérulente et se trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé et que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1 %, de préférence inférieure à 0,5 %, ce grâce à quoi ledit comprimé peut être conditionné au moyen de procédés standard et présente une dureté nécessaire et suffisante pour permettre son extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné par perforation de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure lors de l'extraction. Elle concerne également le procédé de préparation de ce comprimé.



**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 9/20	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/51568 (43) Date de publication internationale: 8 septembre 2000 (08.09.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00495 (22) Date de dépôt international: 29 février 2000 (29.02.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/02516 1er mars 1999 (01.03.99) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA- TOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Zone Industrielle de Saint Arnoult, F-28170 Châteauneuf en Thymerais (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DI COSTANZO, Laurent [FR/FR]; 15, rue Révérend Aubry, F-94120 Fontenay-sous-Bois (FR). GENDROT, Edouard, André [FR/FR]; 24, rue de Dreux, F-28500 Garnay (FR). DI COSTANZO, Mathieu, Ernest, Jean-Baptiste [FR/FR]; Chemin des Croix, F-06650 Opio (FR). CHAUVÉAU, Charles, André [FR/FR]; 2, ruelle des Bruyères, F-06560 Valbonne (FR). (74) Mandataires: TOUATI, Catherine etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: ORALLY DISPERSIBLE TABLET WITH LOW FRIABILITY AND METHOD FOR PREPARING SAME (54) Titre: COMPRIME ORODISPERSIBLE PRESENTANT UNE FAIBLE FRIABILITE ET SON PROCEDE DE PREPARATION (57) Abstract The invention concerns a fast-disintegrating tablet such as those designed to dissolve in the mouth in contact with saliva in less than 30 seconds forming an easy-to-swallow suspension and based on an active substance in the form of coated microcrystals or microgranules and a mixture of carriers comprising at least a disintegrating agent, a soluble agent and a lubricating agent. The invention is characterised in that the lubricating agent is in powder form and is distributed at least for the greater part at the tablet surface and its friability measured as specified in the French codex (10th edition, V.5.1- Friability of tablets , January 1993) is less than 1 %, preferably less than 0.5 %, whereby said tablet can be packaged with standard means and has the required and adequate hardness to enable it to be extracted from its bubble card wherein it is packed by perforating the seal thereof by pushing the tablet with substantially reduced risk of being broken when it is being extracted. The invention also concerns the method for making said tablet. (57) Abrégé L'invention concerne un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche au contact de la salive en moins de 30 secondes et en formant une suspension aisée à avaler et qui est à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagréation, un agent soluble et un agent lubrifiant, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est sous forme pulvérulente et se trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé et que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (X^{ème} édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1 %, de préférence inférieure à 0,5 %, ce grâce à quoi ledit comprimé peut être conditionné au moyen de procédés standard et présente une dureté nécessaire et suffisante pour permettre son extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné par perforation de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure lors de l'extraction. Elle concerne également le procédé de préparation de ce comprimé.		

COMPRIME ORODISPERSIBLE PRESENTANT
UNE FAIBLE FRIABILITE ET SON PROCEDE DE PREPARATION.

L'invention a pour objet un comprimé orodispersi-
5 ble, c'est à dire un comprimé à délitement rapide du genre
de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche
au contact de la salive préférentiellement en moins de 40
secondes et même en moins de 30 secondes. Elle vise égale-
ment le procédé de préparation de ce comprimé.

10 Les comprimés à délitement rapide déjà connus, par
exemple ceux décrits par la Société Demanderesse dans FR
97 09233, FR 98 14034 , FR 92 08642 et FR 91 09245 présen-
tent souvent une friabilité élevée ce qui impose des pré-
cautions particulières lors des opérations de transfert et
15 de conditionnement et limite le choix du type de condi-
tionnement utilisé.

L'invention a pour but, surtout, de fournir des
comprimés du genre en question présentant une palatabilité
agréable et une friabilité (mesurée comme indiqué dans la
20 pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des
comprimés", janvier 1993), c'est-à-dire une dureté et une
résistance à l'abrasion, permettant leur conditionnement
et leur transport par des moyens classiques ainsi qu'une
utilisation facile pour le patient.

25 La Société Demanderesse a trouvé que de façon sur-
prenante et inattendue, il était possible de faire compor-
ter l'ensemble de ces propriétés, dont certaines peuvent
paraître incompatibles avec d'autres, à un comprimé à dé-
litement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se
30 désagréger dans la bouche en moins de 30 secondes au
contact de la salive en formant une suspension aisée à

avalier, lesdits comprimés étant à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagréation, un agent soluble et un agent lubrifiant, 5 dès lors qu'avant compression au moins la majeure partie de l'agent lubrifiant n'est plus incorporée dans le mélange d'excipients mais placée au contact de la surface extérieure de la masse constitutive du futur comprimé.

Un tel comprimé peut être conditionné au moyen de 10 procédés standard, c'est-à-dire en utilisant des dispositifs industriels classiques. Le comprimé est suffisamment dur pour permettre une extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné, cette extraction étant opérée par déchirure, perforation ou rupture de l'opercule 15 de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure.

Le comprimé conforme à l'invention est donc caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant qui entre dans sa constitution et qui est sous forme pulvérulente se 20 trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé, et par le fait que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1%, de préférence à 0,5%.

25 L'agent lubrifiant est choisi parmi les agents lubrifiants pharmaceutiquement acceptables qui ont un point de fusion au moins égal à 35°C, de préférence supérieur à 50°C.

De préférence, l'agent lubrifiant est choisi dans 30 le groupe comprenant notamment le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le po-

lyoxyéthylèneglycol micronisé (macrogol 6000 micronisé), la leucine, le benzoate de sodium et leurs mélanges.

La quantité d'agent lubrifiant, mise en œuvre dans le comprimé conforme à l'invention, est de 0,2 à 10 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé), de préférence de l'ordre de 3 à 6 pour mille.

Selon un mode de réalisation avantageux du comprimé selon l'invention, la totalité de l'agent lubrifiant est répartie à la surface extérieure du comprimé.

Il est souligné que cette quantité est jusqu'à dix fois inférieure à celle qui était nécessaire dans les comprimés à délitement rapide du genre en question connus dans lesquels l'agent lubrifiant est réparti au sein de l'excipient.

La granulométrie de l'agent lubrifiant pulvérulent est telle que lorsqu'il est projeté contre une surface, ses particules constitutives y adhèrent.

Selon un mode de réalisation avantageux, cette granulométrie est inférieure à 30 microns et de préférence inférieure à 10 microns.

L'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leurs mélanges.

L'agent soluble est de préférence un agent soluble diluant à propriétés liantes, tel que notamment un polyol. Cet agent soluble peut de façon avantageuse être choisi conformément à ce qui est décrit dans les demandes de brevet au nom de la Société Demanderesse FR9709233 ou FR9814034.

Selon un mode de réalisation avantageux du comprimé conforme à l'invention, le mélange d'excipients com-

porte un agent perméabilisant, un agent solubilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants.

Comme agent perméabilisant, on peut utiliser un composé choisi dans le groupe comprenant notamment les silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, tels que la silice précipitée, plus connue sous le nom de marque SYLOID[®], la silice colloïdale plus connue sous le nom d'AEROSIL[®] 200, les maltodextrines, les bêta-cyclodextrines et leurs mélanges.

10 L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartame, l'acésulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine didrochalcone et leurs mélanges.

15 Les arômes et colorants sont ceux utilisés habituellement en pharmacie pour la préparation des comprimés.

Toute substance active pouvant être mis en œuvre dans des comprimés à délitement rapide du genre en question peut avantageusement être utilisée dans les comprimés conformes à l'invention.

20 A titre de substance active, on peut utiliser au moins l'une de celles du groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux,

25

30

les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques, les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

Pour des comprimés de 17mm de diamètre conformes à l'invention, la dureté est de façon avantageuse supérieure à 20 N, de préférence supérieure à 40 N et plus préférentiellement encore supérieure à 80 N. Cette dureté est dans tous les cas au moins égale à la force nécessaire pour rompre l'opercule fermant le blister dans lequel le comprimé est conditionné.

La friabilité des comprimés conformes à l'invention mesurée selon le procédé décrit dans la pharmacopée française est inférieure à 1%, de préférence à 0,5%.

La dimension la plus grande du comprimé conforme à l'invention peut être supérieure à 5 mm, voire à 17 mm et peut atteindre 25 mm.

Les comprimés classiques de cette taille ont tendance à se rompre lorsque, conditionnés dans des blisters, on les en retire en vue de leur administration, notamment lorsque le blister est en totalité constitué d'une matière métallique telle que l'aluminium.

Grâce à leur faible friabilité, de telles ruptures ne se produisent pas dans le cas des comprimés conformes à

l'invention, qui sont donc tout particulièrement adaptés à être conditionnés dans des blisters constitués en totalité d'aluminium.

En effet, la bonne résistance à la rupture des comprimés selon l'invention permet de réduire substantiellement les risques de cassure du comprimé et permet une extraction aisée du comprimé hors du blister par déchirure, perforation ou rupture de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé conforme à l'invention.

Par ailleurs, le comprimé conforme à l'invention permet de satisfaire les normes de sécurité vis-à-vis des enfants, étant donné qu'il peut être conservé dans des blisters à double protection, c'est-à-dire déchirables et/ou pelables, le risque de cassure lors de l'extraction hors d'un conditionnement constitué par blister non pelable est substantiellement réduit.

Il est donc possible de conditionner les comprimés conformes à l'invention dans des blisters tout en aluminium d'une épaisseur importante permettant une totale étanchéité à l'humidité et donc d'obtenir un produit commercial présentant d'excellentes propriétés de conservation.

S'agissant de préparer le comprimé conforme à l'invention, conformément à l'invention on procède comme indiqué ci-après.

On connaît déjà des procédés de préparation de comprimés de composition classique comportant nécessairement en mélange avec leurs autres constituants, les quantités habituelles et importantes d'agent lubrifiant, représentant généralement de 0,5 à 2 % du poids du comprimé et permettant non seulement de favoriser la compression mais également de faciliter l'écoulement du mélange pulvé-

rulent ; ces procédés mettent en œuvre des dispositifs, tels que celui décrit dans le brevet EP 673 280, propres à pulvériser du lubrifiant sur les matrices de machines à comprimer pour limiter ou empêcher le grippage des machines à comprimer.

Les comprimés obtenus par ces procédés ne présentent pas les propriétés avantageuses dont il a été question plus haut des comprimés conformes à l'invention.

Ces derniers peuvent être obtenus par mise en œuvre du procédé conforme à l'invention qui comprend successivement:

- la sélection, d'une part, d'une substance active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés, et, d'autre part, d'un ensemble d'excipients comprenant un agent de désaggrégation, un agent soluble, ainsi qu'un agent lubrifiant ;
- le mélange de la substance active et des excipients sauf au moins la plus grande partie de l'agent lubrifiant ;
- l'introduction d'une quantité de ce mélange nécessaire à la constitution d'un comprimé dans la cavité d'un dispositif de compression à l'intérieur de laquelle le mélange doit être comprimé et sur les parois de laquelle a été appliquée préalablement la quantité nécessaire d'agent lubrifiant ;
- la compression du mélange et l'éjection du comprimé formé.

Le procédé conforme à l'invention présente l'avantage résidant dans le fait que les forces de compression devant être appliquées pour l'obtention du comprimé sont sensiblement plus faibles que celles utilisées dans les

procédés connus, tout en conduisant à une dureté égale, voire supérieure à celle des comprimés classiques.

Selon un mode de réalisation avantageux du procédé conforme à l'invention, les forces de compression sont de
5 3 à 50kN, de préférence de 4 à 40kN et plus préférentiellement encore de 5 à 25kN.

Même avec de telles forces de compression, il est possible d'obtenir des comprimés de grande dimension présentant une dureté supérieure à 20 N, de préférence supérieure à 40 N, et plus préférentiellement encore supérieure à 80 N.
10

On rappelle par ailleurs, qu'avec les comprimés de l'art antérieur, il était nécessaire de modifier la quantité de lubrifiant incorporé dans le mélange d'excipients en fonction du principe actif mis en œuvre dans le comprimé. Au contraire et de façon tout à fait avantageuse, le procédé conforme à l'invention ne requiert pas une telle modification de la formulation du mélange d'excipients en fonction du principe actif mis en œuvre.
15

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent et qui sont relatifs à des modes de réalisation avantageux.
20

EXEMPLE 1 :

25 **Comprimé de paracétamol dosé à 500 mg.**

Le Tableau 1 donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

5

TABLEAU 1

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Paracétamol enrobé	548,70	39,17
Mannitol pour compression directe	514,80	36,74
Mannitol poudre cristalline	171,50	12,24
Crospovidone	120,00	8,57
Aspartam	40,00	2,86
Arôme cassis	5,00	0,36
Stéarate de Magnésium	0,90	0,06
TOTAL	1400,70mg	100,0 %

Ce comprimé est préparé comme indiqué ci-après.

On introduit les microcristaux de paracétamol dans
10 une installation à lit fluidisé et on pulvérise sur les
microcristaux une dispersion dans l'éthanol d'EUDRAGIT E
100, d'EUDRAGIT NE 30 D et de silice colloïdale de façon à
obtenir des microcristaux enrobés avec 10% de polymère
ayant la formule donnée dans le tableau 2 ci-dessous.

15 On tamise tous les excipients sauf le stéarate de
magnésium et on homogénéise le mélange comprenant le para-
cétamol enrobé et les excipients dans un mélangeur à sec.

On procède à la compression avec une comprimeuse
équipée de matrices et de poinçons de diamètre 17 mm ; on
20 pulvérise préalablement sur les parois des matrices et sur
les poinçons du stéarate de magnésium en tant que lubri-

fiant (la quantité excédentaire non adhérente de stéarate de magnésium étant aspirée avant la compression).

La force de compression est de l'ordre de 16kN à 25kN ce qui permet d'obtenir des comprimés d'une dureté de 5 80 Newtons.

Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 30 secondes.

Ce temps correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la 10 bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.

La friabilité mesurée selon le procédé décrit dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1- friabilité 15 des comprimés", Janvier 1993) à l'aide d'un appareil à ailettes est inférieure à 1%.

La quantité de stéarate de magnésium réparti à la surface d'un comprimé est de 0,9mg soit 0.64 pour mille.

20

Tableau 2

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Paracétamol enrobé	500,00	91,12
Eudragit NE 30 D en sec	12,10	2,21
Eudragit E 100	24,30	4,43
Silice colloïdale	12,30	2,24
TOTAL	548,70 mg	100,0 %

EXEMPLE 2 :

Comprimé d'ibuprofène dosé à 200 mg.

25

Le tableau 3 donne la formule unitaire de ce comprimé.

5

TABLEAU 3

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Granulé enrobé d'ibuprofène	256,20	36,60
Mannitol granulé	192,80	27,54
Mannitol poudre	193,40	27,63
Croscarmellose	21,00	3,00
Silice précipitée	7,00	1,00
Aspartam	25,00	3,57
Arôme citron	4,00	0,57
Stéarate de magnésium	0,60	0,09
TOTAL	700,00 mg	100,00

On calibre les excipients identifiés dans le tableau 2 sur une grille de 1000 microns d'ouverture de
10 mailles.

On pèse les différents constituants dans des récipients séparés de contenance adaptée.

On introduit dans un mélangeur par retournement des particules enrobées d'ibuprofène (dont la formule est
15 donnée dans le tableau 3 ci-après), le mannitol granulé, le mannitol pulvérulent, la croscarmellose, l'aspartam, la silice précipitée et l'arôme.

On prépare un mélange homogène.

On pulvérise sur les parois des matrices et sur
20 les poinçons d'une machine rotative du stéarate de magnésium (on aspire la quantité excédentaire de stéarate de magnésium).

On comprime le mélange obtenu introduit dans les matrices de la machine rotative entre les poinçons recouverts de stéarate de magnésium avec une force de compression de l'ordre de 7 kN, afin d'obtenir des comprimés
5 ayant les caractéristiques suivantes :

- masse moyenne comprise entre 665 mg et 735 mg ;
- résistance à la rupture comprise entre 20 et 50N;
- friabilité inférieure à 1% ;
- 10 - temps de désagrégation moyen en bouche inférieur à 30 secondes.

Ce temps de désagrégation correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.
15

La quantité de stéarate de magnésium sur le comprimé final est de 0,6mg soit 0,8 pour mille.

20

TABLEAU 4**Formule du granulé enrobé d'ibuprofène**

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Ibuprofène	200,00	78,06
Ethylcellulose	35,00	13,66
Silice précipitée	14,20	5,55
HPMC*	7,00	2,73
TOTAL	256,20 mg	100,00 %

*HPMC : hydroxypropylméthylcellulose

25

EXEMPLE 3 :**Comprimé d'aspirine dosé à 500 mg**

Le tableau 5 donne la formule unitaire de ce comprimé.

TABLEAU 5

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Granulé enrobé d'aspirine	564,00	40,29
Mannitol granulé,	336,00	24,00
Mannitol pulvérulent	336,00	24,00
Crospovidone	120,00	8,57
Silice précipitée	14,00	1,00
Aspartam	14,40	1,03
Acésulfame de potassium	9,60	0,89
Arôme citron	5,00	0,36
Stéarate de sodium	0,90	0,06
	1400,00 mg	100,00 %

5

Les comprimés sont préparés de la même façon que dans l'exemple 1, à l'aide de granulés enrobés ayant la formule donnée dans le tableau 6 ci-après et par compression sur une comprimeuse dont les parois des matrices et les poinçons ont préalablement été recouverts par pulvérisation de stéarylfumarate de sodium.

TABLEAU 6**Formule du granulé enrobé d'aspirine**

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Aspirine	500,00	88,85
Ethylcellulose	50,00	8,87
HPMC*	10,00	1,77
Silice colloïdale	4,00	0,71
	564,00 mg	100,00 %

*HPMC : hydroxypropylméthylcellulose

10

Les comprimés ainsi obtenus présentent les caractéristiques suivantes :

- 5 - quantité de stéaryl fumarate de sodium: 0,9mg
 soit 0,64 pour mille
- Résistance à la rupture : 30 à 60 N
- Friabilité : inférieure à 1%
- Temps de désagrégation inférieur à 30s.

REVENDICATIONS

1. Comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche au contact de la salive en moins de 30 secondes et en formant une suspension aisée à avaler et qui est à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagrégation, un agent soluble et un agent lubrifiant, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est sous forme pulvérulente et se trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé et que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1%, de préférence inférieure à 0,5%, ce grâce à quoi ledit comprimé peut être conditionné au moyen de procédés standard et présente une dureté nécessaire et suffisante pour permettre son extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné par perforation de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure lors de l'extraction.

2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que sa plus grande dimension est supérieure à 5 mm, de préférence supérieure à 17 mm et peut atteindre 25 mm.

3. Comprimé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est choisi parmi les agents lubrifiants pharmaceutiquement acceptables qui ont un point de fusion au moins égal à 35°C, de préférence supérieur à 50°C.

4. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le stéarylfumarate de sodium, l'acide stéarique et le polyoxyéthylène glycol micronisé.

5. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le lubrifiant est le stéarate de magnésium.

6. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que la quantité d'agent lubrifiant est de l'ordre de 0,2 à 10 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé), de préférence de l'ordre de 3 à 6 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé).

7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant a une granulométrie telle que lorsqu'il est projeté contre une surface, ses particules constitutives y adhèrent, de préférence inférieure à 30 microns et plus préférentiellement encore inférieure à 10 microns.

8. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que l'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leurs mélanges.

9. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que le mélange d'excipients peut comporter un agent perméabilisant, un agent solubilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants.

10. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait qu'il est destiné à être conditionné dans des blisters totalement en aluminium, pouvant en outre comporter une pellicule de matière
5 plastique à déchirer avant ouverture.

11. Procédé de préparation du comprimé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé par le fait qu'il comprend successivement:

- 10 - la sélection, d'une part, d'une substance active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés, et, d'autre part, d'un ensemble d'excipients comprenant un agent de désaggrégation, un agent soluble ainsi qu'un agent lubrifiant ;
- 15 - le mélange de la substance active et des excipients sauf au moins la plus grande partie de l'agent lubrifiant ;
- l'introduction d'une quantité de ce mélange nécessaire à la constitution d'un comprimé dans la cavité d'un dispositif de compression à l'intérieur de laquelle le mélange doit être comprimé et sur les parois de laquelle a
20 été appliquée préalablement la quantité nécessaire d'agent lubrifiant ;
- la compression du mélange et l'éjection du comprimé formé.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé
25 par le fait que les forces de compression sont de 3 à 50kN, de préférence de 4 à 40kN et plus préférentiellement encore de 5 à 25kN.