

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

3 047 663

②① N° d'enregistrement national : **16 51180**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 9/46** (2017.01), A 61 K 31/341, 31/167, 47/36,
47/32, A 61 P 43/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 12.02.16.

③③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : **IDL INTERNATIONAL DRUG LICEN-
SING Société à responsabilité limitée — FR.**

⑦② Inventeur(s) : **RACHEBOEUF BRUNO et ROSTANE
KARIM.**

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 18.08.17 Bulletin 17/33.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) : **IDL INTERNATIONAL DRUG LICEN-
SING Société à responsabilité limitée.**

○ Demande(s) d'extension :

⑦④ Mandataire(s) : **CABINET TRIPOZ.**

⑤④ **COMPRIME DISPERSIBLE.**

⑤⑦ L'invention concerne un comprimé dispersible, caractérisé en ce qu'il comprend une phase active représentant au moins 30 % en masse de la masse totale du comprimé, et une phase excipient représentant au plus 70% en masse de la masse totale du comprimé,
- ladite phase active comprenant au moins, en association du paracétamol et de la vitamine C;
- ladite phase excipient comprenant au moins un désintégrant.

FR 3 047 663 - A1



COMPRIME DISPERSIBLE

- 5 [0001] La présente invention est relative à un médicament, pour le traitement des états grippaux, rhumes, rhinites ou rhinopharyngites.
- [0002] Dans certains cas, la complexité des mécanismes physiologiques à l'origine d'une pathologie nécessite la prescription de plusieurs substances actives. Dans ce cas, l'association de ces substances, à doses fixes, dans une même
- 10 formulation galénique, peut permettre tout en améliorant sa sécurité et son observance d'apporter un éventuel effet synergique entre les principes actifs pour le traitement de la pathologie. De telles formes permettent également d'améliorer le confort du patient.
- 15 [0003] L'observance du traitement se définit comme le strict respect de la prescription médicale, tant en posologie qu'en durée.
- [0004] L'invention concerne plus particulièrement les combinaisons de principes actifs comprenant à la fois du paracétamol (ou acétaminophène), de la vitamine C (ou acide ascorbique) et éventuellement un troisième principe actif.
- 20 [0005] Il existe des formulations actuellement disponibles sur le marché comprenant une association de paracétamol, de vitamine C et éventuellement d'un autre principe actif : la phéniramine.
- [0006] On peut citer à titre d'exemple les spécialités pharmaceutiques
- 25 suivantes :
- FERVEX® ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE ADULTES ;
 - FERVEX® ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE ADULTES SANS SUCRE ;
 - DOLI® ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE ;
 - 30 - HUMEX® LIB ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE ;
 - PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE MYLAN CONSEIL® ; ou encore
 - PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE SANDOZ CONSEIL®.
- [0007] Ces formulations sont soit des granulés pour les formulations FERVEX®, soit des poudres pour solution buvable pour ce qui est des autres formulations citées.
- 35 [0008] Les formulations sous forme de mélange de poudres présentent de nombreux inconvénients et notamment en terme d'homogénéité entre les différents principes actifs et les excipients comme par exemple les édulcorants, etc.. De plus des

problèmes de stabilité peuvent survenir surtout en présence de plusieurs principes actifs.

[0009] Les granulés permettent éventuellement de résoudre une partie de ces problèmes mais constituent une forme obsolète peu pratique et souvent peu stable.

- 5 [00010] Il existe également la spécialité pharmaceutique FERVEX RHUME JOUR ET NUIT®, dans laquelle le comprimé « jour » comprend les trois actifs précités. Ce comprimé est un comprimé pelliculé.

- [00011] La forme, comprimé pelliculé, présente de nombreux inconvénients, notamment l'obligation pour le patient d'avaler le comprimé. De plus, la
10 biodisponibilité est moins bonne et moins rapide qu'avec un comprimé dispersible.

[00012] La présence de ces formes pharmaceutiques obsolètes sur le marché s'explique par la difficulté technique de la préparation de formes, comprimés dispersibles.

- 15 [00013] Ainsi, il semblerait qu'il y ait des difficultés particulières à formuler de tels principes actifs sous forme de comprimé dispersible, qui est cependant la forme la plus adaptée à des médicaments souvent commercialisés sans ordonnance pour lesquels le patient va rechercher un vrai confort dans l'utilisation.

- 20 [00014] Ces difficultés ont été relevées dans l'art antérieur, et diverses solutions ont été apportées.

- [00015] Dans la demande FR 2 187 312 au nom de BLUM, est divulgué un comprimé comprenant du paracétamol, de l'acide ascorbique ainsi que de la chlorphénamine. Le comprimé est un comprimé effervescent et la phase active
25 représente environ 17% de la masse totale du comprimé.

- [00016] La demande WO 2007/113536 au nom de RECKITT BENCKISER HEALTHCARE LTD. est relative à des comprimés dispersibles comprenant du paracétamol et un arôme encapsulé. La fabrication d'un comprimé comprenant du paracétamol y est décrite comme étant difficile et effectuée préférentiellement par
30 granulation humide, ladite granulation humide rendant difficile l'incorporation d'arômes pourtant nécessaires pour masquer le goût du paracétamol. Un essai de fabrication de comprimés sans arôme et comportant du paracétamol directement compressible qui est enrobé avec de l'amidon pré-gélatinisé et du chlorhydrate de phényléphrine, par compression directe, est décrit mais seule la désintégration a été
35 vérifiée. La solution proposée pour préparer un comprimé aromatisé est l'ajout d'un agent de saveur encapsulé, permettant selon le déposant de fabriquer un comprimé dispersible satisfaisant par compression directe comprenant une phase active représentant jusqu'à 60% de la masse totale du comprimé.

[00017] Dans la demande WO 01/19336 au nom de CLL PHARMA, est divulguée une formulation orodispersible comprenant du paracétamol et au moins un agent diluant faiblement compressible qui est le saccharose obtenue par compression directe. Dans les exemples, la phase active représente moins de 35% de la masse totale du comprimé.

[00018] Dans le cadre de la présente demande, on appelle « comprimé dispersible » un comprimé étant susceptible de se désintégrer en solution dans l'eau qui sera qualifié de « comprimé hydro-dispersible » ou étant susceptible de se désintégrer dans la bouche d'un patient qui sera qualifié de « comprimé oro-dispersible ».

[00019] En terme de vitesse de délitement, la pharmacopée européenne (version 8.0) définit un « comprimé dispersible » comme étant un comprimé susceptible de se disperser dans de l'eau purifiée à température ambiante en moins de 3 minutes.

[00020] Le problème à résoudre est ainsi de parvenir à formuler sous forme de comprimés dispersibles, des combinaisons de principes actifs comprenant à la fois du paracétamol (ou acétaminophène), de la vitamine C (ou acide ascorbique) et éventuellement un troisième principe actif.

[00021] Les principes actifs à formuler sont décrits ci-après.

[00022] Le paracétamol (ou acétaminophène) (CAS 103-90-2) est la dénomination commune d'un principe actif très répandu, entrant dans la composition de nombreuses spécialités pharmaceutiques (par exemple DOLIPRANE®, EFFERALGAN®). Le paracétamol est un principe actif largement utilisé pour des produits en vente libre, c'est un analgésique et un antipyrétique, également utilisé pour soulager les douleurs et les maux de tête, il est un principe actif important pour de nombreuses indications (par exemple rhume, grippe). Sa toxicité est à prendre en compte dans la formulation. La dose maximale journalière est de 3 g et les doses journalières recommandées (chez l'adulte) sont comprises entre 500 et 1000 mg.

[00023] Dans le cadre de la présente demande on entend par paracétamol, le paracétamol, ses dérivés, et ses différentes formes cristallines, ses sels (par exemple le chlorhydrate de paracétamol) ainsi que les mélanges de ces derniers.

[00024] La vitamine C (ou acide ascorbique) (CAS 50-81-7) est un principe actif largement utilisé en automédication dans le rhume banal. Elle a un effet protecteur sur l'incidence du rhume, de sorte qu'elle peut être avantageusement associée avec une autre substance active dans des remèdes contre la grippe. En France la dose journalière recommandée (chez l'adulte) est d'environ 110 mg.

[00025] Dans le cadre de la présente demande on entend par vitamine C (ou acide ascorbique) l'acide ascorbique et ses sels. Dans un mode de réalisation, le sel est choisi dans le groupe constitué de l'ascorbate de sodium, de l'ascorbate de calcium et de l'ascorbate de potassium, ainsi que des mélanges de ces derniers.

5 [00026] La phéniramine est un principe actif antihistaminique sédatif souvent associé à un analgésique afin d'éviter les éternuements, les démangeaisons ou les larmoiements des yeux et du nez, ainsi que d'autres symptômes d'allergie ou de rhume. La dose journalière recommandée (chez l'adulte) est d'environ 24 mg.

10 [00027] Dans le cadre de la présente demande on entend par phéniramine, la phéniramine et ses sels. Dans un mode de réalisation, le sel est le maléate de phéniramine.

[00028] La chlorphénamine (ou chlorphéniramine) (CAS 132-22-9) est un principe actif utilisé pour ses propriétés anticholinergiques, sédatives, antitussives, mais surtout antihistaminiques (il s'agit d'un antihistaminique de première génération ayant un effet sédatif important). Elle est par exemple fréquemment indiquée atténuer les symptômes associés aux allergies telles que le rhume des foins ou l'urticaire. La dose journalière recommandée (chez l'adulte) est d'environ 24 mg.

20 [00029] Dans le cadre de la présente demande on entend par chlorphénamine (ou chlorphéniramine) la chlorphénamine et ses sels. Dans un mode de réalisation, le sel est le maléate de chlorphénamine.

[00030] La pseudoéphédrine (CAS 90-82-4) est un principe actif fréquemment utilisé comme décongestionnant. Elle est utilisée seule ou en association, en particulier avec un antihistaminique et/ou un antipyrétique (par exemple paracétamol, ibuprofène). La dose journalière recommandée (chez l'adulte) est d'environ 120 à 240 mg.

[00031] Dans le cadre de la présente demande, on entend par pseudoéphédrine la pseudoéphédrine et ses sels. Dans un mode de réalisation, le sel est choisi dans le groupe constitué du chlorhydrate de pseudoéphédrine, du sulfate de pseudoéphédrine, ainsi que de leurs mélanges.

30 [00032] Dans le cadre de la présente demande, les principes actifs peuvent avoir subi une préparation ou être mélangés avec des excipients pour faciliter leur mise en œuvre, par exemple du paracétamol enrobé par de l'amidon prégélatinisé ou mélangé à de la copovidone.

35 [00033] Leurs formes cristallines peuvent également avoir été sélectionnées pour leur aptitude à la compression directe, par exemple la forme orthorhombique du paracétamol.

[00034] Dans le cadre de la présente demande, on appelle « phase active » la partie du mélange de poudres pour préparer le comprimé ou du comprimé constituée

des principes actifs. Par exemple, un mélange de poudres pour préparer le comprimé ou un comprimé de 1600 mg comprenant 500 mg de paracétamol, 200 mg de vitamine C et 25 mg de phéniramine comprend $500 + 200 + 25 = 725$ mg de phase active, et donc $1600 - 725 = 875$ mg de ce que l'on appelle dans le cadre de la présente demande une « phase excipient ». Telle qu'illustrée ci-dessus, la phase active représente environ 45 % de la masse totale du mélange de poudres pour préparer le comprimé ou de la masse totale du comprimé.

[00035] Comme expliqué ci-dessus, une forme galénique particulièrement adaptée est un comprimé dispersible mais de nombreuses difficultés sont à résoudre pour préparer un tel comprimé.

[00036] Le premier problème est la préparation de formes galéniques dont la phase active représentera une part importante du comprimé, celle-ci résultant de l'addition des différents principes actifs.

[00037] D'autres problèmes pourront découler également des différences importantes entre les teneurs massiques en principes actifs qui vont avoir une influence négative sur la nécessaire homogénéité de répartition des principes actifs au sein de la forme galénique choisie.

[00038] Des problèmes de compatibilités ou de stabilité peuvent également survenir et être exacerbés par les techniques mises en œuvre pour la préparation de formes galéniques comprenant plusieurs principes actifs.

[00039] La Pharmacopée Européenne impose, en terme de délitement, une spécification stricte et compte tenu de cette contrainte de délitement, les excipients utilisés doivent être sensibles à l'humidité.

[00040] Cette sensibilité à l'humidité va entraîner :

- une difficulté à utiliser des procédés comme la granulation dite humide ;
- des problèmes potentiels de stabilité de la forme définitive qui ne pourra comprendre un enrobage qui nuirait à la vitesse de délitement.

[00041] Cependant les différences de teneurs en principes actifs et les problèmes de compatibilité entre les différents principes actifs orientent l'homme de l'art vers l'utilisation de la granulation pour obtenir une répartition uniforme des principes actifs, notamment de ceux présents en quantités inférieures.

[00042] Or, de manière surprenante, il a été mis en évidence par la demanderesse que l'utilisation de la granulation humide ou de la granulation sèche ne permettait pas de satisfaire aux critères de stabilité.

[00043] En effet, les principes actifs en mélange ont révélé une instabilité à la chaleur et à l'humidité. Des produits de dégradation des actifs ont été mis en évidence dans les essais de granulation humide en raison des phénomènes d'oxydation engendrés par la présence conjointe d'eau et de chaleur.

5 [00044] Des produits de dégradation ont également été mis en évidence lors des essais de granulation sèche en raison de l'apport de chaleur de cette technique à la poudre, puis lors de la formation des granulés.

[00045] En revanche malgré les phases de mélange et d'homogénéisation, de façon surprenante aucune présence notable de produits de dégradation n'a été
10 détectée lors de la mise en œuvre de la technique de compression directe d'un mélange de poudres.

[00046] De façon encore plus surprenante seule la préparation d'une poudre pour compression directe a permis d'obtenir un comprimé permettant de satisfaire à la fois aux critères de stabilité et d'homogénéité des répartitions des principes actifs dans le
15 comprimé final répondant aux exigences de la Pharmacopée Européenne (*Ph. Eur.*), et au critère de dispersibilité selon les exigences de la *Ph. Eur.*.

[00047] Cette aptitude à la fabrication d'une poudre à compression directe dont la phase active comprend au moins deux principes actifs a été appliquée à la fabrication d'une poudre dont la phase active comprend un troisième principe actif. Plus
20 particulièrement elle a été appliquée à des poudres pour compression directe dont les ratios des teneurs en principes actifs en masse de la masse totale dudit comprimé sont supérieurs à 10.

[00048] Plus particulièrement elle a été appliquée à des poudres pour compression directe dont les ratios des teneurs en principes actifs en masse de la masse totale dudit comprimé sont supérieurs à 20.
25

[00049] L'invention concerne un mélange de poudres pour compression directe, caractérisée en ce qu'il comprend :

- une phase active représentant au moins 30 % en masse de la masse totale du mélange de poudres comprenant au moins, en association du paracétamol et
30 de la vitamine C, et
- au moins un désintégrant.

[00050] L'invention concerne également un comprimé dispersible obtenu par compression directe, caractérisé en ce qu'il comprend le mélange de poudres selon
35 l'invention.

[00051] L'invention concerne également un comprimé dispersible obtenu par compression directe d'un mélange de poudres selon l'invention.

- [00052] Dans un mode de réalisation, la phase active représente au moins 40 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.
- 5 [00053] Dans un mode de réalisation, la phase active représente au moins 45 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.
- [00054] Dans un mode de réalisation, les ratios des teneurs en masse en principes actifs au sein de la phase active sont supérieurs à 10.
- 10 [00055] Dans un mode de réalisation, les ratios des teneurs en masse en principes actifs au sein de la phase active sont supérieurs à 20.
- [00056] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un désintégrant est choisi dans le groupe constitué par la crospovidone, la croscarmellose, le glycolate d'amidon sodique, leurs mélanges.
- 15 [00057] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un désintégrant comprend en outre de la povidone.
- [00058] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un désintégrant est la crospovidone.
- [00059] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un désintégrant est un
20 mélange de crospovidone et de povidone.
- [00060] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 1600 mg, comprend entre 150 et 250 mg de désintégrant.
- [00061] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est
25 environ 1600 mg, comprend 216 mg de désintégrant.
- [00062] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 800 mg, comprend entre 75 et 125 mg de désintégrant.
- [00063] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 1600 mg, comprend 108 mg de désintégrant.
- 30 [00064] Dans un mode de réalisation, le pourcentage massique de désintégrant est compris entre 9 et 16 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.
- 35 [00065] Dans un mode de réalisation, le mélange de poudres pour compression directe ou le comprimé dispersible obtenu par compression directe selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend en outre un diluant.

- [00066] Dans un mode de réalisation, ledit diluant est choisi dans le groupe constitué par la cellulose microcristalline, le mannitol, et leur mélange.
- [00067] Dans un mode de réalisation, ledit diluant est la cellulose microcristalline.
- 5 [00068] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 1600 mg, comprend entre 200 et 750 mg de diluant.
- [00069] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 800 mg, comprend entre 100 et 375 mg de diluant.
- [00070] Dans un mode de réalisation, le pourcentage massique de diluant est compris entre 12 et 47 % en masse de la masse totale dudit comprimé.
- 10 [00071] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 1600 mg, comprend entre 200 et 1200 mg de paracétamol et entre 50 et 500 mg de vitamine C.
- [00072] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est
- 15 environ 1600 mg, comprend entre 200 et 750 mg de paracétamol et entre 50 et 300 mg de vitamine C.
- [00073] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 1600 mg, comprend environ 280 mg de paracétamol et environ 100 mg de vitamine C.
- 20 [00074] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 1600 mg, comprend environ 500 mg de paracétamol et environ 200 mg de vitamine C.
- [00075] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 800 mg, comprend entre 100 et 600 mg de paracétamol et entre 25 et 250
- 25 mg de vitamine C.
- [00076] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 1600 mg, comprend entre 100 et 375 mg de paracétamol et entre 25 et 150 mg de vitamine C.
- [00077] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est
- 30 environ 800 mg, comprend environ 250 mg de paracétamol et environ 100 mg de vitamine C.
- [00078] Dans un mode de réalisation, le mélange de poudres pour compression directe ou le comprimé dispersible obtenu par compression directe selon l'invention
- 35 est caractérisé en ce que le pourcentage massique de paracétamol est compris entre 12,5 et 75 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe et le pourcentage massique de vitamine C est compris entre 3,1 et 31,2 %, en masse de la

masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.

5 [00079] Dans un mode de réalisation, le pourcentage massique de paracétamol est compris entre 12,5 et 46,9 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe, et le pourcentage massique de vitamine C est compris entre 3,1 et 18,7 %, en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.

10 [00080] Dans un mode de réalisation, le pourcentage massique de paracétamol est d'environ 31 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe, et le pourcentage massique de vitamine C est d'environ 6 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.

15 [00081] Dans un mode de réalisation, la vitamine C est une vitamine C microcristalline.

20 [00082] L'invention concerne également un mélange de poudres pour compression directe, caractérisé en ce qu'il comprend en sa phase active en outre au moins un troisième principe actif choisi dans le groupe constitué de la phéniramine, de la chlorphénamine, de la pseudoéphédrine et leurs associations.

25 [00083] Dans ce mode de réalisation, l'invention concerne également un comprimé dispersible obtenu par compression directe, caractérisé en ce qu'il comprend le mélange de poudres comprenant en outre au moins un troisième principe actif choisi dans le groupe constitué de la phéniramine, de la chlorphénamine, de la pseudoéphédrine et leurs associations.

30 [00084] Dans un mode de réalisation, le pourcentage massique du troisième principe actif est compris entre 0,1 et 5 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.

[00085] Dans un mode de réalisation, le troisième principe actif est la phéniramine.

35 [00086] Dans un mode de réalisation, le pourcentage massique de phéniramine est compris entre 0,3 et 3 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.

- [00087] Dans un mode de réalisation, le pourcentage massique de phéniramine est d'environ 1,6 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.
- 5 [00088] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 1600 mg, comprend entre 5 et 50 mg de phéniramine.
- [00089] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 1600 mg, comprend environ 25 mg de phéniramine.
- [00090] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est
10 environ 800 mg, comprend entre 2,5 et 25 mg de phéniramine.
- [00091] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 800 mg, comprend environ 10 mg de phéniramine.
- [00092] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 1600 mg, comprend entre 5 et 50 mg de phéniramine.
- 15 [00093] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 1600 mg, comprend environ 25 mg de phéniramine.
- [00094] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est environ 800 mg, comprend entre 2,5 et 25 mg de phéniramine.
- [00095] Dans un mode de réalisation, un comprimé dont la masse totale est
20 environ 800 mg, comprend environ 10 mg de phéniramine.
- [00096] Dans un mode de réalisation, ladite phéniramine est sous forme de maléate de phéniramine.
- [00097] Dans un mode de réalisation, le troisième principe actif est la
25 chlorphénamine.
- [00098] Dans un mode de réalisation, le pourcentage massique de chlorphénamine est compris entre 0,1 et 0,5 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.
- 30 [00099] Dans un mode de réalisation, le pourcentage massique de chlorphénamine est d'environ 0,25 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.
- [00100] Dans un mode de réalisation, le pourcentage massique de
35 pseudoéphédrine est compris entre 1 et 5 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.

- [000101] Dans un mode de réalisation, le pourcentage massique de pseudoéphédrine est d'environ 3,75 % en masse de la masse totale du mélange de poudres pour compression directe ou de la masse totale du comprimé obtenu par compression directe.
- 5
- [000102] L'invention concerne également un mélange de poudres pour compression directe ou un comprimé dispersible obtenu par compression directe, caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins un excipient choisi parmi les agents de saveur, les lubrifiants, les agents édulcorants, les agents d'écoulement, ainsi que les colorants.
- 10
- [000103] L'invention concerne également un mélange de poudres pour compression directe ou un comprimé dispersible obtenu par compression directe, caractérisé en ce qu'il comprend en sa phase excipient en outre au moins un agent de saveur.
- [000104] Dans un mode de réalisation, l'agent de saveur est un arôme non encapsulé choisi dans le groupe constitué de l'Orange juice flavour 501202 TP0551, l'arôme citron SBD213841, arôme lemon SD 290252, et leurs mélanges.
- 15
- [000105] L'invention concerne également un mélange de poudres pour compression directe ou un comprimé dispersible obtenu par compression directe, caractérisé en ce qu'il comprend en sa phase excipient en outre au moins un lubrifiant.
- 20
- [000106] Dans un mode de réalisation, ledit lubrifiant est choisi dans le groupe constitué du sodium stearyl fumarate, du stéarate de magnésium, du talc, du polyéthylène glycol, du behenate de glycérol, et leurs mélanges.
- [000107] Dans un mode de réalisation, ledit lubrifiant est le sodium stearyl fumarate.
- 25
- [000108] L'invention concerne également un mélange de poudres pour compression directe ou un comprimé dispersible obtenu par compression directe, caractérisé en ce qu'il comprend en sa phase excipient en outre au moins un agent édulcorant.
- 30
- [000109] Dans un mode de réalisation, ledit agent édulcorant est choisi dans le groupe constitué du sucralose, du saccharose, de l'aspartam et leurs mélanges.
- [000110] L'invention concerne également un mélange de poudres pour compression directe ou un comprimé dispersible obtenu par compression directe, caractérisé en ce qu'il comprend en sa phase excipient en outre au moins un agent d'écoulement.
- 35
- [000111] Dans un mode de réalisation, ledit agent d'écoulement est choisi dans le groupe constitué de la silice colloïdale anhydre la cellulose poudre, de l'oxyde de magnésium, du silicate de magnésium, du talc, et leurs mélanges.

[000112] Dans un mode de réalisation, ledit agent d'écoulement est la silice colloïdale anhydre.

5 [000113] L'invention concerne également un mélange de poudres pour compression directe ou un comprimé dispersible obtenu par compression directe, caractérisé en ce qu'il comprend en sa phase excipient en outre au moins un agent colorant.

[000114] Dans un mode de réalisation, ledit agent colorant est choisi dans le groupe constitué du colorant FD&C yellow, de la riboflavine (E101), du Sunset Yellow PCF (E110), et leurs mélanges.

10 [000115] L'invention concerne également un mélange de poudres pour compression directe ou un comprimé dispersible obtenu par compression directe, caractérisé en ce que qu'il comprend au moins un mélange d'agents colorants riboflavine (E101) et Sunset Yellow PCF (E110).

15 [000116] L'invention concerne également un comprimé dispersible selon l'invention, destiné à être utilisé en cas de douleur et/ou fièvre telles que maux de tête, et/ou états grippaux, et/ou douleurs dentaires, et/ou courbatures, et/ou règles douloureuses.

20 [000117] L'invention concerne également un comprimé dispersible selon l'invention, destiné à être utilisé à une fréquence de plus de 4 heures entre les prises.

[000118] L'invention concerne également un comprimé dispersible selon l'invention, caractérisé en ce que ledit comprimé est hydro-dispersible.

[000119] L'invention concerne également un comprimé dispersible selon l'invention, caractérisé en ce que ledit comprimé est orodispersible.

25

[000120] L'invention concerne également un procédé de fabrication d'un comprimé dispersible selon l'invention, par compression directe, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 30
- 1) préparation d'un mélange A comprenant au moins ladite vitamine C et ledit désintégrant ;
 - 2) mélange du mélange A avec le paracétamol pour obtenir un mélange de poudres selon l'invention;
 - 3) compression du mélange de poudres obtenu.

35 [000121] Dans un mode de réalisation, le procédé est caractérisé en ce qu'il comprend en outre une étape de lubrification entre les étapes 2 et 3, ladite étape consistant en l'ajout d'un lubrifiant, ledit lubrifiant étant choisi dans le groupe

constitué du sodium stearyl fumarate, du stéarate de magnésium, du talc, du polyéthylène glycol, du behenate de glycérol, et leurs mélanges.

[000122] Dans un mode de réalisation, ledit lubrifiant est le sodium stearyl fumarate.

5 [000123] Dans un mode de réalisation, ledit lubrifiant est le behenate de glycérol.

[000124] Dans un mode de réalisation, ledit mélange A comprend en outre au moins de la phéniramine.

EXEMPLES

Exemple 1 : Composition d'un comprimé dispersible selon l'invention

Composés	Formule		Fonction
	Quantité (mg/comprimé)	Pourcentage massique (%)	
Substances actives			
Paracétamol	500,,000	≈31,,25	Principe actif
Acide ascorbique	200,,000	≈12,,50	Principe actif
Maléate de phéniramine	25,,000	≈1,,56	Principe actif
Excipients			
Cellulose, microcristalline	512,567	≈32,04	Diluant
Crospovidone	180,000	≈11,25	Désintégrant
Orange juice flavour 501202 TP0551	80,000	≈5,00	Arôme
Povidone	36,833	≈2,30	Désintégrant
Sodium stearyl fumarate	32,000	≈2,00	Lubrifiant
Sucralose	24,000	≈1,50	Agent édulcorant
Silice, colloïdale anhydre	8,000	≈0,50	Agent d'écoulement
Riboflavine (E101)	1,400	≈0,09	Colorant
Sunset Yellow FCF (E110)	0,200	≈0,01	Colorant
Masse totale	1600,000	100,00	

TABLEAU 1

5 [000125] La composition présentée dans le tableau 1 est une composition principalement destinée à être utilisée chez l'adulte.

[000126] La composition présentée dans le tableau 1 comprend 725 mg de phase active et 875 mg de phase excipient, soit environ 45 % de phase active et environ 55 % de phase excipient.

[000127] La composition présentée dans le tableau 1 peut être adaptée à un usage chez l'enfant, avec notamment par exemple les doses suivantes de principes actifs : paracétamol 280 mg, vitamine C 100 mg, phéniramine 10 mg.

5 Exemple 2 : Composition d'un comprimé dispersible selon l'invention

Composés	Formule		Fonction
	Quantité (mg/comprimé)	Pourcentage massique (%)	
Substances actives			
Paracétamol	250,000	≈31,25	Principe actif
Acide ascorbique	100,000	≈12,50	Principe actif
Chlorhydrate de pseudoéphédrine	30,000	≈3,75	Principe actif
Excipients			
Cellulose, microcristalline	230,684	≈28,84	Diluant
Crospovidone	90,000	≈11,25	Désintégrant
Orange juice flavour 501202 TP0551	40,000	≈5,00	Arôme
Povidone	18,416	≈2,30	Désintégrant
Behenate de glycérol	24,000	≈3,00	Lubrifiant
Sucralose	12,000	≈1,50	Agent édulcorant
Silice, colloïdale anhydre	4,000	≈0,50	Agent d'écoulement
Riboflavine (E101)	0,800	≈0,1	Colorant
Sunset Yellow FCF (E110)	0,100	≈0,01	Colorant
Masse totale	800,000	100,00	

TABLEAU 2

[000128] La composition présentée dans le tableau 2 est une composition principalement destinée à être utilisée chez l'enfant.

- 10 [000129] La composition présentée dans le tableau 2 comprend 380 mg de phase active et 420 mg de phase excipient, soit environ 47 % de phase active et environ 53 % de phase excipient.

Exemple 3 : Composition d'un comprimé dispersible selon l'invention

Composés	Formule		Fonction
	Quantité (mg/comprimé)	Pourcentage massique (%)	
Substances actives			
Paracétamol	500,000	≈31,25	Principe actif
Acide ascorbique	200,000	≈12,50	Principe actif
Maleate de chlorphénamine	4,000	≈0,25	Principe actif
Excipients			
Cellulose, microcristalline	481,767	≈30,11	Diluant
Glycolate d'amidon sodique	200,000	≈12,50	Désintégrant
Arôme citron SBD213841	48,00	≈3,00	Arôme
Arôme Lemon SD290252	32,00	≈2,00	Arôme
Povidone	36,833	≈2,30	Désintégrant
Stearate de Magnesium	64,000	≈4,00	Lubrifiant
Sucralose	24,000	≈1,50	Agent édulcorant
Silice, colloïdale anhydre	8,000	≈0,50	Agent d'écoulement
Riboflavine (E101)	1,400	≈0,09	Colorant
Masse totale	1600.000	100,00	

TABLEAU 3

5

[000130] La composition présentée dans le tableau 3 est une composition principalement destinée à être utilisée chez l'adulte.

[000131] La composition présentée dans le tableau 3 comprend 704 mg de phase active et 896 mg de phase excipient, soit environ 44 % de phase active et environ 56 % de phase excipient.

10

Exemple 4 : Evaluation de l'uniformité des teneurs en principes actifs.

[000132] Ces essais ont été effectués sur le mélange de poudres puis sur les comprimés obtenus par compression directe.

5

Essais sur le mélange de poudres :

[000133] 10 prélèvements ont été effectués sur 3 lots de mélange final de poudres immédiatement avant la mise en œuvre de l'étape de compression.

Les principes actifs ont été dosés selon les méthodes décrites dans la Pharmacopée Européenne et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 4 suivant.

10

Etape de procédé	Spécifications	Lot de mélange de poudres 1	Lot de mélange de poudres 2	Lot de mélange de poudres 3
Mélange final	Maleate de phéniramine : Teneur : 15,63 mg/g Valeur moyenne entre 90 et 110 % de la cible RSD* < 5%	15,82 mg/g 101,2 % Min : -2,0% Max : +1,1% RSD: 1,1%	15,93 mg/g 101,9 % Min : -3,3% Max : +1,7% RSD: 1,4%	15,61 mg/g 99,8 % Min : -2,0% Max : +1,9% RSD: 1,2%
	Vitamine C : Teneur : 125,0 mg/g Valeur moyenne entre 90 et 110 % de la cible RSD < 5%	118,4 mg/g 94,7 % Min : -2,5% Max : +4,3% RSD: 2,0%	117,9 mg/g 94,3 % Min : -2,7% Max : +3,2% RSD: 1,9%	117,5 mg/g 94,0 % Min : -2,9% Max : +1,5% RSD: 1,5%
	Paracetamol : Teneur : 312,5 mg/g Valeur moyenne entre 90 et 110 % de la cible RSD < 5%	307,2 mg/g 98,3 % Min : -1,0% Max : +1,0% RSD: 0,6%	305,9 mg/g 97,9 % Min : -0,7% Max : +0,7% RSD: 0,5%	307,5 mg/g 98,4 % Min : -1,5% Max : +1,5% RSD: 0,8%

* RSD : Ecart type

TABLEAU 4

[000134] L'homogénéité de teneur en les différents principes actifs est clairement obtenue après mélange.

15

Essais sur comprimés dispersibles :

- [000135] La méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne partie 2.9.40 « Uniformité des préparations unidoses » a été appliquée à trois séries de prélèvement dans 3 lots de comprimés dispersibles de fabrications différents.
- [000136] Les principes actifs dans les comprimés dispersibles ont été dosés selon les méthodes décrites dans la Pharmacopée Européenne et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 5 suivant.
- [000137] « VA » représente la valeur d'acceptation telle que définie Pharmacopée Européenne partie 2.9.40 « Uniformité des préparations unidoses ».

Principes actifs	Critère de conformité	Lot comprimés dispersibles 1	Lot comprimés dispersibles 2	Lot comprimés dispersibles 3
maléate de phéniramine	VA ≤ 15 (n=10)	VA=7,7% Moyenne effective : 96,8% RSD=2,6%	VA=3,6% Moyenne effective : 100,4% RSD=1,5%	VA=4,3% Moyenne effective : 100,3% RSD=1,8%
Vitamine C		VA=6,8% Moyenne effective : 99,2% RSD=2,9%	VA=4,9% Moyenne effective : 100,7% RSD=6,2%	VA=7,4% Moyenne effective : 99,6% RSD=3,1%
Paracetamol		VA=2,6% Moyenne effective : 98,2% RSD=1,0%	VA=3,1% Moyenne effective : 98,4% RSD=1,3%	VA=2,7% Moyenne effective : 98,4% RSD=1,1%

* RSD : Ecart type

TABLEAU 5

- [000138] L'homogénéité de teneur en les différents principes actifs dans chacun des lots de comprimés dispersibles est clairement obtenue après compression.

Exemple 5 : Test de délitement d'un comprimé dispersible selon l'invention

- [000139] Un test de délitement de comprimés obtenus selon l'exemple 1 a été effectué selon la monographie de la Ph. Eur., version 8.0.
- [000140] Chaque comprimé prélevé est immergé dans de l'eau à température ambiante (environ 20 °C).

- [000141] Au bout de trois minutes, il est constaté que le comprimé est complètement dispersé dans l'eau.
- [000142] Un test de délitement de comprimés obtenus selon l'exemple 2 a été effectué selon la monographie de la *Ph. Eur.*, version 8.0.
- 5 [000143] Chaque comprimé prélevé est immergé dans de l'eau à température ambiante (environ 20 °C).
- [000144] Au bout de trois minutes, il est constaté que le comprimé est complètement dispersé dans l'eau.
- 10 [000145] Un test de délitement de comprimés obtenus selon l'exemple 3 a été effectué selon la monographie de la *Ph. Eur.*, version 8.0.
- [000146] Chaque comprimé prélevé est immergé dans de l'eau à température ambiante (environ 20 °C).
- [000147] Au bout de trois minutes, il est constaté que le comprimé est
- 15 complètement dispersé dans l'eau.
- [000148] En conclusion, les comprimés des exemples 1 à 3 correspondent aux spécifications, eu égard notamment au délitement, de la monographie de la *Ph. Eur.*.
- 20 Ils correspondent à la fois aux spécifications du comprimé dispersible (appelé dans le cadre de la présente demande comprimé « hydro-dispersible ») et du comprimé orodispersible.

REVENDICATIONS

1. Mélange de poudres pour compression directe, caractérisée en ce qu'il
5 comprend :
- une phase active représentant au moins 30 % en masse de la masse totale du mélange de poudres comprenant au moins, en association du paracétamol et de la vitamine C, et
 - au moins un désintégrant.
- 10
2. Comprimé dispersible obtenu par compression directe, caractérisé en ce qu'il comprend le mélange de poudres selon la revendication 1.
3. Mélange de poudres pour compression directe selon la revendication 1 ou
15 comprimé dispersible selon la revendication 2, caractérisé en ce que le pourcentage massique de désintégrant est compris entre 9 et 16 % en masse de la masse totale dudit mélange de poudres ou dudit comprimé.
4. Mélange de poudres pour compression directe selon la revendication 1 ou 3,
20 ou comprimé dispersible selon la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un diluant.
5. Mélange de poudres pour compression directe ou comprimé dispersible selon la revendication précédente, caractérisé en ce que ledit diluant est choisi dans le
25 groupe constitué par la cellulose microcristalline, le mannitol, et leur mélange.
6. Mélange de poudres pour compression directe ou comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications 4 à 5, caractérisé en ce que le pourcentage massique de diluant est compris entre 12 et 47 % en masse de la masse totale dudit
30 mélange de poudres ou dudit comprimé.
7. Mélange de poudres pour compression directe ou comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le pourcentage massique de paracétamol est compris entre 12,5 et 75 % en masse de la
35 masse totale dudit mélange de poudres ou dudit comprimé, et le pourcentage massique de vitamine C est compris entre 3,1 et 31,2 %, en masse de la masse totale dudit mélange de poudres ou dudit comprimé.

8. Mélange de poudres pour compression directe ou comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la vitamine C est une vitamine C microcristalline.
- 5
9. Mélange de poudres pour compression directe ou comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend en sa phase active en outre au moins un troisième principe actif choisi dans le groupe constitué de la phéniramine, de la chlorphénamine, de la pseudoéphédrine et leurs associations.
- 10
10. Mélange de poudres pour compression directe ou comprimé dispersible selon la revendication 9, caractérisé en ce que le troisième principe actif est la phéniramine.
- 15
11. Mélange de poudres pour compression directe ou comprimé dispersible selon la revendication 10, caractérisé en ce que le pourcentage massique de phéniramine est compris entre 0,3 et 3 % en masse de la masse totale dudit mélange de poudres ou dudit comprimé.
- 20
12. Procédé de fabrication d'un comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications 2 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- 25
- 1) préparation d'un mélange A comprenant au moins ladite vitamine C et ledit désintégrant ;
 - 2) mélange du mélange A avec le paracétamol pour obtenir un mélange de poudres selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3 à 11 ;
 - 3) compression du mélange de poudres obtenu en 2) pour obtenir un comprimé dispersible.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 821643
FR 1651180

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	DATABASE WPI Week 200723 Thomson Scientific, London, GB; AN 2007-224088 XP002758376, -& CN 1 850 241 A (BAILING ENTERPRISE GROUP PHARMACY CO LTD) 25 octobre 2006 (2006-10-25)	1-12	A61K9/46 A61K31/341 A61K31/167 A61K47/36 A61K47/32 A61P43/00
Y	* abrégé * * * le document en entier * -----	1-12	
X	US 9 078 824 B2 (CIMILUCA PAUL ALFRED [US] ET AL) 14 juillet 2015 (2015-07-14)	1-12	
Y	* le document en entier * * exemples 1,2,6,7,12,13,14 * * revendications 15,20,1,13,25 * * colonne 9, lignes 20-35 * -----	1-12	
X	US 2007/193894 A1 (MACKEN MICHAEL J [IE] ET AL) 23 août 2007 (2007-08-23) * le document en entier * * exemple 1 * -----	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
X	DATABASE WPI Week 200219 Thomson Scientific, London, GB; AN 2002-144095 XP002758377, -& JP 2001 316249 A (LION CORP) 13 novembre 2001 (2001-11-13)	1-12	A61K
Y	* le document en entier * * abrégé * * -----	1-12	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
3 juin 2016		Hillers, Nathalie	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1651180 FA 821643**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **03-06-2016**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
CN 1850241	A	25-10-2006	AUCUN	

US 9078824	B2	14-07-2015	AU 2008303230 A1	02-04-2009
			BR PI0817332 A2	24-03-2015
			CA 2700983 A1	02-04-2009
			CN 101801349 A	11-08-2010
			EP 2200590 A1	30-06-2010
			RU 2010106225 A	10-11-2011
			US 2009082316 A1	26-03-2009
			WO 2009040750 A1	02-04-2009

US 2007193894	A1	23-08-2007	AU 2005230732 A1	20-10-2005
			CA 2562305 A1	20-10-2005
			CN 1942160 A	04-04-2007
			EP 1732498 A1	20-12-2006
			JP 2007532416 A	15-11-2007
			US 2007193894 A1	23-08-2007
			WO 2005097040 A1	20-10-2005

JP 2001316249	A	13-11-2001	AUCUN	
