

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
5 avril 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2007/036632 A1

(51) Classification internationale des brevets :  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)  
A61K 9/50 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)

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

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2006/002185

(22) Date de dépôt international :  
25 septembre 2006 (25.09.2006)

(25) Langue de dépôt : français

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

(26) Langue de publication : français

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

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

Publiée :

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

(72) Inventeur; et

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

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

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

(54) Title: ORODISPERSIBLE TABLETS OF BITTER ACTIVE PRINCIPLES

(54) Titre : COMPRIMES ORODISPERSIBLES DE PRINCIPES ACTIFS AMERS

(57) Abstract: The invention concerns coated granules comprising (A) at least one amine-containing pharmacological active principle, preferably as an acid addition salt, said pharmacological active principle being complexed by low cation-exchange resin comprising carboxylic acid groups (COO<sup>-</sup>), and (B) at least 15 wt. %, based on the total weight of the active principle/low cation-exchange resin complex, of at least one hydrophilic adsorbent, the mixture of said components (A) and (B) being coated with a gastrosoluble polymer. The invention also concerns a method for preparing such granules, as well as orodispersible tablets containing such granules.

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



WO 2007/036632 A1

COMPRIMES ORODISPERSIBLES DE PRINCIPES ACTIFS AMERS

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

10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

5

Complexation (étape (a) du procédé)

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

20

Essorage du complexe formé

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

30

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

Granulation (étape (b) du procédé)

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

15 Enrobage (étape (c) du procédé)

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

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

Préparation des comprimés orodispersibles

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

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

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

15 Conditions de compression :

Poinçon : polo 11 mm

Masse : 400 mg

Dureté : 40 N

Epaisseur : environ 4 mm  
Cadence : 10 000 - 15 000 cps/h  
Régime fill-o-matic = 10 tours/min.

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

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

### **Exemple 2**

#### **15 Comprimés orodispersibles de rispéridone**

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

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

5

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

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

10

REVENDICATIONS

1. Granulés enrobés formés par un noyau comprenant un  
5 mélange

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

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

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

20 3. Granulés enrobés selon la revendication 1 ou 2,  
caractérisés par le fait que l'adsorbant hydrophile (B)  
comprend de la cellulose microcristalline et de la silice  
colloïdale.

4. Granulés enrobés selon l'une quelconque des  
25 revendications précédentes, caractérisés par le fait que  
l'adsorbant hydrophile (B) est présent à raison de 15 à 50 %  
en poids, de préférence à raison de 20 à 40 %, rapporté au  
poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de  
cations.

30 5. Granulés enrobés selon la revendication 3 et 4,  
caractérisés par le fait que l'adsorbant hydrophile (B)  
comprend au moins 15 % en poids, rapporté au poids total du  
complexe principe actif/résine échangeuse de cations, de  
cellulose microcristalline et au moins 5 % en poids, rapporté



au poids total du complexe principe actif/résine échangeuse de cations, de silice colloïdale.

6. Granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés par le fait que le principe actif pharmacologique est choisi dans le groupe  
5 constitué de fluoxétine et de rispéridone, de préférence de sels d'addition d'acide de ces composés.

7. Granulés enrobés selon la revendication 6, caractérisés par le fait que le sel d'addition d'acide est un  
10 chlorhydrate.

8. Granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés par le fait que la résine échangeuse de cations faibles est un poly(acide méthacrylique) réticulé, de préférence un poly(acide  
15 méthacrylique) réticulé par du divinylbenzène.

9. Comprimé orodispersible comprenant des granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications précédentes et un ou plusieurs adjuvants choisis parmi les agents de désintégration, les diluants, les excipients pour compression  
20 directe, les agents d'écoulement, les lubrifiants, les édulcorants et les arômes.

10. Procédé de fabrication de granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, comprenant,

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

(b) la granulation du complexe principe actif/résine obtenu contenant encore au moins une partie de l'eau utilisée pour la complexation, en présence d'au moins 15 % en poids, de préférence de 15 à 50 % en poids, rapporté au poids total du complexe principe actif/résine, d'au moins un adsorbant hydrophile, et  
30

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2006/002185A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K9/00 A61K9/50 A61K9/20 A61K47/48 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/40224 A (ELAN CORPORATION, PLC) 13 July 2000 (2000-07-13)	1,2,8-10
Y	pages 3,7,9-12; claims 1,5-7,12,13,19-21; example 2	3-7
Y	US 2005/036977 A1 (GOLE DILIP ET AL) 17 February 2005 (2005-02-17) paragraphs [0006], [0049] - [0052], [0054], [0059], [0061], [0066], [0075], [0080] - [0082]; claims 1-4,15	1-10
Y	US 5 219 563 A (DOUGLAS ET AL) 15 June 1993 (1993-06-15) cited in the application column 2, lines 14-25,44,45; claims 1,3,5,6,13; examples D,3,5,7-9,12,13	1-10
	-/--	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2007

Date of mailing of the international search report

19/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, Titia

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/44580 A (EURAND INTERNATIONAL S.P.A; DOBETTI, LUCA) 10 September 1999 (1999-09-10) pages 6-7; examples page 5, lines 23-25	1, 3-6, 8, 9
Y	US 2005/181050 A1 (HIRSH JANE ET AL) 18 August 2005 (2005-08-18) paragraphs [0011], [0033], [0037], [0039], [0054], [0055], [0083]; claims 1,7,11,18,19,22-24	1,2,6-9
A	US 3 594 470 A (SAUL BORODKIN ET AL) 20 July 1971 (1971-07-20) columns 1-2,7; claims 1,4,7,8; example 4	1,2,8-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/002185

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0040224	A	13-07-2000	AU 1998200 A	24-07-2000
			CA 2355829 A1	13-07-2000
			EP 1140037 A1	10-10-2001
			JP 2002534374 T	15-10-2002
US 2005036977	A1	17-02-2005	CA 2437266 A1	12-02-2005
US 5219563	A	15-06-1993	NONE	
WO 9944580	A	10-09-1999	AT 219658 T	15-07-2002
			AU 741992 B2	13-12-2001
			AU 2727799 A	20-09-1999
			BR 9908438 A	31-10-2000
			CA 2322315 A1	10-09-1999
			DE 69901938 D1	01-08-2002
			DE 69901938 T2	10-10-2002
			DK 1058538 T3	21-10-2002
			ES 2178876 T3	01-01-2003
			JP 2002505269 T	19-02-2002
			NZ 507271 A	28-03-2003
			PT 1058538 T	29-11-2002
			US 6596311 B1	22-07-2003
US 2005181050	A1	18-08-2005	NONE	
US 3594470	A	20-07-1971	NONE	

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. A61K9/00      A61K9/50      A61K9/20      A61K47/48      A61K9/16		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00/40224 A (ELAN CORPORATION, PLC) 13 juillet 2000 (2000-07-13)	1,2,8-10
Y	pages 3,7,9-12; revendications 1,5-7,12,13,19-21; exemple 2	3-7
Y	US 2005/036977 A1 (GOLE DILIP ET AL) 17 février 2005 (2005-02-17) alinéas [0006], [0049] - [0052], [0054], [0059], [0061], [0066], [0075], [0080] - [0082]; revendications 1-4,15	1-10
Y	US 5 219 563 A (DOUGLAS ET AL) 15 juin 1993 (1993-06-15) cité dans la demande colonne 2, ligne 14-25,44,45; revendications 1,3,5,6,13; exemples D,3,5,7-9,12,13	1-10
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *G* document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  9 février 2007		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  19/02/2007
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Kanbier, Titia

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>WO 99/44580 A (EURAND INTERNATIONAL S.P.A; DOBETTI, LUCA) 10 septembre 1999 (1999-09-10) pages 6-7; exemples page 5, ligne 23-25</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,3-6,8, 9
Y	<p>US 2005/181050 A1 (HIRSH JANE ET AL) 18 août 2005 (2005-08-18) alinéas [0011], [0033], [0037], [0039], [0054], [0055], [0083]; revendications 1,7,11,18,19,22-24</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,2,6-9
A	<p>US 3 594 470 A (SAUL BORODKIN ET AL) 20 juillet 1971 (1971-07-20) colonnes 1-2,7; revendications 1,4,7,8; exemple 4</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,2,8-10

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/002185

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0040224	A	13-07-2000	AU 1998200 A	24-07-2000
			CA 2355829 A1	13-07-2000
			EP 1140037 A1	10-10-2001
			JP 2002534374 T	15-10-2002
US 2005036977	A1	17-02-2005	CA 2437266 A1	12-02-2005
US 5219563	A	15-06-1993	AUCUN	
WO 9944580	A	10-09-1999	AT 219658 T	15-07-2002
			AU 741992 B2	13-12-2001
			AU 2727799 A	20-09-1999
			BR 9908438 A	31-10-2000
			CA 2322315 A1	10-09-1999
			DE 69901938 D1	01-08-2002
			DE 69901938 T2	10-10-2002
			DK 1058538 T3	21-10-2002
			ES 2178876 T3	01-01-2003
			JP 2002505269 T	19-02-2002
			NZ 507271 A	28-03-2003
			PT 1058538 T	29-11-2002
			US 6596311 B1	22-07-2003
US 2005181050	A1	18-08-2005	AUCUN	
US 3594470	A	20-07-1971	AUCUN	