



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 27309 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 47/26; A61K 9/00; A61K 47/38; A61K 47/36**
- (43) Date de publication : **02.05.2005**

- 
- (21) N° Dépôt : **27981**
- (22) Date de Dépôt : **06.12.2004**
- (30) Données de Priorité : **10.06.2002 ES P-200201440**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB03/02446 04.06.2003**
- (71) Demandeur(s) : **WARNER CHILCOTT IBERIA, S.L, WTC Almeda Park, Edificio 1, Plaça de la pau, s/n, 2a planta,08940 CORNELLA DE LLOBREGAT Barcelona (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **SEGADO FERRAN, JAVIER**
- (74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

---

(54) Titre : **COMPRIMES ORODISPERSIBLES ET PROCESSUS POUR LES OBTENIR**

- (57) Abrégé : Les comprimés comprennent: au moins 59,5% de mannitol séché par atomisation; l'ingrédient actif inférieur ou égal à 10%, où au moins 90% en poids de l'ingrédient actif a une dimension particulaire de moins de 100 µm; de la cellulose microcristalline 10-18%, ayant une dimension particulaire moyenne de 50 µm et où au moins 99% en poids de la cellulose microcristalline ont une dimension particulaire au-dessous de 250 µm; de la croscarmellose de sodium 1-4%; et un agent lubrifiant 0,5-2%; où, sauf indication contraire, les pourcentages sont exprimés en poids du poids total du comprimé. Et aussi un processus comprenant: le tamisage et le mélange des composants à l'exception de l'agent lubrifiant; le mélange de tous les composants; et la compression directe du mélange final. Les comprimés de l'invention diminuent les temps de désagrégation, donnent une bonne perception sur la langue après la désagrégation, et surmontent le problème de la résistance mécanique insuffisante pour les opérations d'emballage et de transport.

## RESUME

5 Les comprimés comprennent: au moins 59,5% de mannitol séché par atomisation; l'ingrédient actif inférieur ou égal à 10%, où au moins 90% en poids de l'ingrédient actif a une dimension particulaire de moins de 100 µm; de la cellulose microcristalline 10-18%, ayant une dimension particulaire moyenne de 50 µm et où au moins 99% en poids de la cellulose microcristalline ont une dimension particulaire au-dessous de 250 µm; de la croscarmellose de sodium 1-4%; et un agent lubrifiant 0,5-2%; où, sauf indication contraire, les pourcentages sont exprimés en poids du poids total du comprimé. Et aussi un processus comprenant: le tamisage et le mélange des composants à 10 l'exception de l'agent lubrifiant; le mélange de tous les composants; et la compression directe du mélange final. Les comprimés de l'invention diminuent les temps de désagrégation, donnent une bonne perception sur la langue après la désagrégation, et surmontent le problème de la résistance mécanique insuffisante pour les opérations 15 d'emballage et de transport. 20



TRADUIT DE L'ANGLAIS

---

**COMPRIMES ORODISPERSIBLES ET PROCESSUS POUR LES OBTENIR**

5

**Domaine de l'invention**

Cette invention se rapporte à des comprimés orodispersibles autrement dit, des comprimés pour administration perorale qui se désagrègent rapidement dans la cavité buccale, en particulier en moins de 30 secondes, et au processus pour les obtenir.

10

**Historique de l'invention**

Le développement de formules solides qui se désagrègent rapidement dans la bouche sans avoir besoin d'eau a éveillé un grand intérêt pour les avantages que ceci implique pour les patients qui ont une difficulté à avaler, tels que les personnes âgées, les enfants en bas âge, les patients présentant des problèmes mentaux et les patients non coopératifs, aussi bien que la population en général, étant donné qu'il a rendu possible l'administration du médicament sans avoir besoin d'eau.

15

20

25

30

Dans la 4ème édition de la Pharmacopée Européenne, Supplément 4.1, publié en octobre 2001, les comprimés orodispersibles sont définis en tant que comprimés non enrobés à mettre dans la bouche qui se désagrègent rapidement avant qu'ils ne soient avalés. Il établit également 3 minutes comme étant le temps pendant lequel ils doivent se désagréger dans l'essai de désagrégation pour

les comprimés et les capsules, d'après la méthode de Ph. Eur. 2.9.1.

5 Diverses technologies ont été développées, basées sur des variantes aux processus conventionnels utilisés pour obtenir des comprimés, qui permettent l'obtention de formules qui se désagrègent rapidement dans la cavité buccale, et qui sont très agréables au goût. Les plus connues comprennent celles qui rendent possible l'obtention  
10 de lyophilisat oral, de matrices par la compression de particules de poudres de soie à forme de cisaillement à base de saccharide et de pellicules ou de cachets. Cependant, les compositions obtenues en utilisant les dites technologies ont des désavantages à un degré plus ou moins  
15 précis, tels que d'être très fragiles, extrêmement sensibles à l'humidité atmosphérique, technologiquement difficiles à obtenir et particulièrement chers à produire à une échelle industrielle.

20 Pour simplifier les technologies susmentionnées et en particulier pour réduire les coûts de production et surmonter les désavantages susmentionnés, les processus standard de production de comprimés ont été optimisés .

25 Les processus les plus fréquemment utilisés pour obtenir des comprimés comprennent:

30 a) L'obtention de comprimés par la compression directe de mélanges qui contiennent au moins un excipient inorganique qui est insoluble dans l'eau, par exemple,

le phosphate de calcium, un ou plusieurs agents désagrégants, par exemple, le crospovidone et en option, des excipients solubles dans l'eau. La dite technologie est déposée sous le nom de Ziplets® par Eurand et elle est décrite dans la demande de brevet internationale W0 9944580. Cependant, les compositions utilisées contiennent un pourcentage élevé d'excipients insolubles qui laissent une grande quantité de résidu dans la bouche et compromettent leur palatabilité.

b) L'obtention de comprimés par la compression directe de mélanges qui contiennent au moins un diluant pour la compression non directe, par exemple, le dextrose, le mannitol, le sorbitol, le lactose, et un lubrifiant. La dite technologie est déposée sous le nom de Durasolv® par Cima, et elle est décrite dans le brevet US 6.024.981.

c) L'obtention de comprimés multiparticulaires composés de mélanges d'ingrédients actifs microencapsulés et d'excipients qui contiennent un ou plusieurs agents désintégrant, un ou plusieurs agents hygroscopiques et un diluant soluble par compression directe. La dite technologie est déposée sous le nom de Flashtab® par Prographarm et elle est décrite dans le brevet EP 0548356.

d) L'obtention de comprimés orodispersibles qui se désagrègent dans la cavité buccale en moins de 60 secondes, et qui contiennent du mannitol séché par

atomisation, du crospovidone et d'autres excipients, par compression directe. La dite technologie est décrite dans la demande de brevet WO 00/57857 par Yuhan Corporation.

5

Cependant, tous les processus ci-dessus pour l'obtention de comprimés impliquent, jusqu'à un certain point, les désavantages suivants:

10

- Une teneur élevée en excipients insolubles ou en ingrédients actifs microencapsulés qui donnent à la formule une sensation graveleuse après avoir été désagrégés dans la cavité buccale et, par conséquent, des problèmes avec la palatabilité.

15

- Des temps de désagrégation excessivement longs en comparaison avec des lyophilisats oraux ou des cachets, qui, en général, se dissolvent en moins de 10 secondes.

20

- Une résistance mécanique insuffisante pour résister au conditionnement conventionnel et aux opérations de transport.

#### Description de l'invention

25

Un premier aspect de la présente invention est de fournir des comprimés pour l'administration par voie orale qui se désagrègent rapidement dans la cavité buccale, en particulier, en moins de 30 secondes, et c'est à peine si on peut les remarquer sur la langue après leur désagrégation.

30

15

Un deuxième aspect de la présente invention est de fournir un processus pour l'obtention des dits comprimés orodispersibles par compression directe, où la compression directe est étendue comme un processus de fabrication qui implique seulement des opérations de tamisage, de mélange et de compression.

### Description détaillée de l'invention

Curieusement, la présente invention a révélé qu'en utilisant un diluant à vitesse de dissolution élevée et à haute compressibilité, et en limitant la proportion et la dimension de la particule des ingrédients insolubles, des mélanges ayant une compressibilité optimum peuvent être obtenus. Ces mélanges permettent l'obtention de comprimés orodispersibles qui se désagrègent dans la bouche en moins de 30 secondes, préférablement en moins de 20 secondes, une fois qu'ils se mettent en contact avec la salive dans la cavité buccale, et qui sont à peine remarqués sur la langue.

Un autre avantage c'est que les comprimés décrits dans l'invention ont une résistance mécanique suffisante pour résister aux opérations de production et de distribution, contrairement à d'autres formules qui se désagrègent rapidement tels que les lyophilisats oraux, les comprimés à bourres de soie à forme de cisaillement à base de saccharide et les cachets. Les comprimés de l'invention ont une friabilité inférieure à 0,5%, préférablement inférieure à 0,2%, comme spécifié par Ph. Eur. 2.9.7. Ces valeurs de friabilité permettent un conditionnement dans n'importe

5 quelle sorte d'emballage utilisant une machinerie conventionnelle, et elles ne nécessitent de prendre aucune précaution particulière dans le stockage en vrac intermédiaire des comprimés ou dans les systèmes d'alimentation utilisés dans l'opération de conditionnement.

10 Par conséquent, le premier aspect de la présente invention se rapporte à un comprimé pour administration par voie orale comme défini dans les revendications jointes 1 à 11.

15 A priori, il n'y a pas de limitations aux ingrédients actifs dans cette invention, bien que les ingrédients actifs indiqués chez les patients présentant des difficultés à avaler, tels que les enfants en bas âge ou les personnes âgées et/ou les patients non coopératifs, par exemple, les patients ayant des problèmes mentaux, soient des candidats privilégiés.

20 Les ingrédients actifs ayant un dosage de préférence inférieur à 50 mg par comprimé sont d'intérêt particulier. Les composés privilégiés sont choisis parmi, mais ne sont pas limités à ceux qui suivent: les médicaments anti-ulcéreux: la famotidine; les antiémétiques: l'ondansétron,  
25 le granisétron, le dolasétron, la dompéridone, la métoclopramide; les hypotenseurs: l'enalapril, le losartan, le candesartan, le valsartan, le lisinopril, le ramipril, le doxazosin, le terazosin; les antihistaminiques: la loratadine, la cétirizine; les antipsychotiques: la  
30 rispéridone, l'olanzapine, la quetiapine; les

/ -



antidépresseurs: la paroxétine, la fluoxétine, la  
mirtazapine; les analgésiques et les anti-inflammatoires:  
le piroxicam; les antihypercholestérolémiques: la  
simvastatine, la lovastatine, la pravastatine; les  
5 médicaments anti-migraine: le zolmitriptan, le naratriptan,  
le rizatriptan; les anticonvulsivants: la lamotrigine; les  
antiparkinsoniens: la sélégiline, l'apomorphine; les  
médicaments anxiolytiques: le diazépam, le lorazépam, le  
zolpidem; les anti-asthmatiques: le zafirlukast, le  
10 montelukast; les agents contre la dysfonction érectile: le  
sildenafil; aussi bien sous forme base libre que dans leurs  
sels, hydrates, solvates ou isomères pharmaceutiques  
acceptables.

15 Les comprimés orodispersibles décrits dans la présente  
invention se désagrègent en moins de 30 secondes, de  
préférence en moins de 20 secondes, une fois qu'ils se  
mettent en contact avec la salive de la cavité buccale.  
Pour déterminer le temps de désagrégation, une méthode de  
20 rechange *in vitro* a été uniformisée, laquelle est plus  
discriminante que celle qui est énoncée dans Ph. Eur.  
2.9.1, avec un essai de désagrégation *in vivo*. On a  
remarqué que les valeurs obtenues dans les deux essais  
étaient reproductibles et qu'elles étaient voisines, là où  
25 les résultats *in vivo* sont toujours inférieurs à ceux  
obtenus *in vitro* (voir Section Expérimentale, Exemple 1).  
Les essais utilisés sont décrits ci-dessous dans la section  
"caractérisation des comprimés" développée dans la Section  
30 "Expérimentale de la présente invention."

Le mannitol séché par atomisation, un excipient qui est disponible en commerce, tel que le mannitol séché par atomisation Mannogen™ EZ par SPI Pharma et Pearlitol® SD par Roquette, a des propriétés physico-chimiques qui le rendent idéal pour constituer le diluant convenable pour cette invention. Le suivant est d'intérêt particulier:

- Il se dissout facilement dans l'eau (1 dans 5,5 parties à 20°C);

- Il se dissout rapidement dans l'eau (5 g se dissolvent approximativement en 5 s dans 150 ml d'eau à 20°C). Cette vitesse de désagrégation est beaucoup plus rapide que celle du mannitol pour compression directe, celle du mannitol en poudre et d'autres excipients apparentés au saccharide. Le mannitol séché par atomisation est composé fondamentalement de la forme cristalline  $\alpha$ , contrairement aux autres types de mannitol, qui sont composés de la forme  $\beta$ . Les deux formes peuvent être facilement distinguées en utilisant le spectre IR.

- Il a une fluidité optimum pour les procédés de compression directe (fluidité: 6 secondes et capacité de tenir: 16-18-ml).

- Il est extrêmement compressible (Indice de Cohésion: 1500-2000).

- Il a une bonne capacité de dilution grâce à la dimension et à la forme de la particule, qui lui donne la possibilité d'accepter de grandes quantités d'ingrédients actifs qui ne sont pas facilement tassés.

- C'est un produit qui a une déformation par fragmentation quand il est exposé à la pression, engendrant



de nouvelles surfaces particulières et devenant insensible à la perte de la compressibilité à cause d'une lubrification excessive avec des lubrifiants hydrophobiques.

5 - Il est très stable chimiquement; non hygroscopique et ne forme pas de réactions de Maillard avec des groupes amino comme d'autres excipients saccharide apparentés.

10 - Il a des propriétés organoleptiques optimum attribuables à la chaleur de dissolution négative (sensation de fraîcheur), son pouvoir édulcorant d'approximativement 50% de celui du saccharose, et son excellente palatabilité due à sa petite dimension particulière.

15 Il a été constaté que les composés de la présente invention doivent contenir au moins 59,5% de mannitol séché par atomisation.

20 Pour ce qui concerne la capacité de dissolution du mannitol séché par atomisation, en général, il a été constaté que pour garantir la compressibilité et la fluidité du mélange à compresser, la teneur en ingrédient actif ne doit pas dépasser 10% en poids du poids total du comprimé. De même, pour garantir la palatabilité du produit fini et  
25 l'uniformité du mélange, l'ingrédient actif doit être une poudre fine, dans laquelle au moins 90% en poids de l'ingrédient actif a une dimension particulière de moins de 100 µm.

30 Afin de réduire au minimum le temps de désagrégation et

maximaliser la résistance mécanique des comprimés de cette invention, un système de promoteur de désagrégation a été conçu, constitué de ce qui suit:

- 5           -       De la cellulose microcristalline (p.ex. Avicel® PH 101 ou Emcocel® 50 M) de dimension particulaire moyenne d'approximativement 50 µm, où au moins 99% en poids de la cellulose microcristalline sont au-dessous de 250 µm. La proportion de la cellulose microcristalline est de 10 à 18%  
10           en poids du poids total du comprimé, préférablement de 12 à 15%. La dite quantité donne la possibilité d'améliorer sensiblement la compressibilité, réduire la friabilité et obtenir une réduction substantielle dans le temps de désagrégation. Des quantités supérieures ont un impact  
15           négatif sur la palatabilité de la formule et des quantités inférieures empirent la capacité du promoteur de désagrégation.
- De la croscarmellose de sodium (p.ex. Ac-Di-Sol®) est présente dans une proportion de 1 à 4% du poids total  
20           du comprimé, préférablement de 2 à 3%. Des quantités supérieures ont un impact négatif sur la palatabilité de la formule et n'offrent pas d'avantages importants en ce qui concerne le taux de désagrégation.
- En option, un agent absorbant de l'humidité peut  
25           être ajouté, tel que de la silice précipitée (p.ex. Syloid®) dans une proportion de 0,1 à 0,5% en poids du poids total du comprimé, ce qui peut neutraliser l'hydrophobicité de certains ingrédients actifs et  
          améliorer la fluidité du mélange.
- 30

De préférence, le dit système de promoteur de désagrégation devrait être dans une proportion de 14 à 18,5% du poids total du mélange.

5 Les comprimés de cette invention peuvent contenir également, pour améliorer l'acceptation du patient, un système édulcorant/aromatisant composé d':

10 - Un édulcorant artificiel ou une de ses combinaisons qui doit être adaptée conformément aux propriétés organoleptiques de l'ingrédient actif. Les options suivantes peuvent être utilisées, mais la liste n'exclut pas d'autres options: l'aspartame, le cyclamate de sodium, la saccharine de sodium, le glycyrrhizinate d'ammonium, le 15 dihydrochalcone de néohespéridine. La teneur en agent aromatisant est de 0,5 à 2% en poids du poids total du comprimé.

20 - Un agent aromatisant, préférablement un arôme en poudre microencapsulée sur un support qui est soluble et qui se désagrège dans l'eau. La teneur en arôme est de 0,5 à 2% en poids du poids total du comprimé.

25 En option, des résines ou des polymères d'échange ionique qui forment des complexes avec les ingrédients actifs peuvent être ajoutés, permettant le masquage des goûts désagréables. Les options suivantes peuvent être utilisées, mais la liste n'exclut pas d'autres options: la polividone, la  $\beta$ -ciclodextrine, le potassium polacrilin.

30 Des résultats particulièrement bons concernant le masquage

des ingrédients actifs à goût désagréable ont été obtenus en utilisant le système composé d'aspartame, de glycyrrhizinate d'ammonium, d'arôme mentholé et de L-menthol (0,1 -0,2% en poids), qui grâce à son effet rafraîchissant a un effet synergique avec le mannitol séché par atomisation et une bonne capacité de masquage de goût grâce à son effet résiduel. Par conséquent, la composition de l'invention avec ce système édulcorant/aromatisant est avantageuse par le fait qu'elle évite l'utilisation de processus coûteux tels que la microencapsulation ou l'enrobage des ingrédients actifs afin de masquer leur goût amer.

Enfin, pour faciliter l'opération de compression, un agent lubrifiant doit être ajouté et, si nécessaire, un agent anti-adhérent dans une proportion appropriée. Quoique le lubrifiant préféré soit le stéarate de magnésium, d'autres lubrifiants moins hydrophobiques peuvent être utilisés pour contrecarrer l'hydrophobicité dans certains cas d'ingrédients actifs spécifiques tels que le fumarate de sodium, le glycol de polyéthylène 6000, le sulfate de lauryle et de sodium et une combinaison de stéarate de magnésium avec le sulfate de lauryle et de sodium (9:1) et les esters de saccharose. La proportion du lubrifiant sera de 0,5 à 2% en poids du poids total du comprimé. La proportion de l'agent anti-adhérent, tel que le talcum, le dioxyde de silice colloïdal, sera de 0,5 à 2% en poids du poids total du comprimé.

Un autre avantage c'est que la palatabilité s'améliore

encore plus si la proportion des ingrédients insolubles est inférieure à 20%. Les ingrédients insolubles de la composition de l'invention incluent: la cellulose microcristalline, la croscarmellose de sodium, l'agent absorbant de l'humidité, les agents lubrifiants, les agents anti-adhérents et les ingrédients actifs insolubles.

La présente invention montre qu'il est possible d'avoir une influence significative sur le taux de désagrégation du comprimé en modifiant les dimensions et la forme du comprimé. En général, plus le comprimé est mince et plus sa porosité est grande, plus tôt la structure de la matrice est affaiblie quand elle se met en contact avec la salive, puisque le procédé de désagrégation est produit après le mouillage de toute la matrice via l'action capillaire. De même, toute forme qui maximise la surface de contact avec la salive produira une réduction significative dans le temps de désagrégation, obtenant des valeurs de désagrégation allant jusqu'au dessous de 20 secondes. La forme préférée de cette invention est un comprimé biseauté rond et plat ayant une épaisseur de 2,2 à 1,8 mm, bien que ceci ne soit pas exclusif.

Ainsi, les mélanges des composants mentionnés auparavant seront transformés en comprimés orodispersibles conformément au processus pour les obtenir décrit ci-dessous et défini dans les revendications ci-jointes 12 à 14.

Selon l'invention, les comprimés ont:

- Une friabilité inférieure à 0,5%, préférablement inférieure à 0,2%.
- Un temps de désagrégation dans la cavité buccale inférieure à 30 secondes, préférablement inférieure à 20 secondes.
- Une densité apparente de 1,1 à 1,3 g/ml.

La densité apparente des comprimés est calculée par le moyen de la division de la masse (m) par le volume (p.ex.  $V = \pi r^2 h$ , si le comprimé est plat et rond comme la forme préférable proposée dans cette invention, où r est le rayon et h est l'épaisseur du comprimé). Il a été démontré que les densités apparentes des comprimés obtenus avec les compositions de la présente invention correspondent à la résistance à la cassure des comprimés et à leur temps de désagrégation dans la bouche. Il a été également démontré que les comprimés ayant des densités apparentes de 1,1 à 1,3 g/ml permettent de garantir les spécifications de friabilité et de désagrégation, ce qui est le but de la présente invention.

Il a été également observé qu'afin de garantir l'accomplissement de la spécification du temps de désagrégation dans la cavité buccale, les comprimés doivent se désagréger en moins de 40 secondes dans l'essai de désagrégation *in vitro* décrit dans la section de caractérisation des comprimés de la Section Expérimentale de la présente invention.





Comme mentionne précédemment, la présente invention se rapporte également à un processus pour obtenir les dits comprimés orodispersibles comprenant la compression directe. Les comprimés décrits dans l'invention sont obtenus par la compression d'un mélange de poudre en forme solide, dont les dimensions et la forme permettent encore plus de minimisation du temps de désagrégation.

En particulier, le processus pour obtenir un comprimé pour l'administration par voie orale comme défini auparavant comprend les étapes suivantes :

- i) Le tamisage et le mélange des composants à l'exception de l'agent lubrifiant;
- ii) Le tamisage de l'agent lubrifiant;
- iii) Le mélange de tous les composants; et
- iv) La compression directe du mélange final.

Dans certains cas, des procédés de mélange séquentiels peuvent être nécessaires afin de garantir l'uniformité du contenu du mélange ou garantir la fonctionnalité de certains excipients (p.ex. des mélanges d'ingrédients actifs avec des polymères pour masquer le goût).

Grâce à la haute compressibilité des compositions de la présente invention, il est possible d'obtenir des comprimés ayant une résistance mécanique convenable, en appliquant des pressions basses pendant le procédé de compression, préférentiellement de 3 à 10 kN.

Les mélanges qui sont considérés convenables pour la compression sont ceux qui possèdent une fluidité inférieure ou égale à 10 secondes, déterminée selon la méthode décrite dans Ph. Eur. 2.9.16, et/ou une capacité de se déposer ( $V_{10}-V_{500}$ ) inférieure ou égale à 20 ml, déterminée d'après Ph. Eur. 2.9.15.

Préférentiellement, le mélange doit posséder également un indice de cohésion préférentiel (IC) supérieur à 700, CI étant l'inclinaison de la ligne droite qui ajuste les valeurs de dureté (Newtons) conformément à la résistance à la compression (decaNewtons), multipliée par  $10^5$ .

#### Description des figures

La figure 1 montre schématiquement l'essai de désagrégation *in vitro*. Dans la dite figure 1, le comprimé 1 est placé dans une boîte de Petri 2 sur un papier filtre avec 9-10 ml de milieu de désagrégation 3.

#### Section expérimentale

Des modes de réalisation particuliers sont présentés par les exemples suivants sans limiter le domaine de l'invention.

#### Procédé général:

- Peser tous les composants de la formule.
- Tamiser, à l'exception du lubrifiant, à travers un tamis de 0,5 mm.
- Mélanger dans un malaxeur Tútbula T2B pendant 5 minutes.

- Tamiser le lubrifiant à travers un tamis de 0,32 mm.
- Mélanger dans un malaxeur Túrbula T2B pendant 2 minutes.
- Compresser dans une machine équipée des outils appropriés de compression, conformément aux spécifications du poids, de l'épaisseur et de la dureté établis.

Caractérisation des comprimés:

**La dureté (N):**

Celle-ci est déterminée dans un duromètre Schleuniger 6D en utilisant la résistance à la méthode d'écrasement énoncée dans Ph. Eur. 2.9.8. La valeur et la marge moyennes des déterminations sont détaillées.

**Le poids (mg):**

Celui-ci est déterminé par une balance de pesage analytique avec un échantillon de 10 comprimés. La valeur et la marge moyennes des déterminations sont détaillées.

**L'épaisseur (mm):**

Celle-ci est déterminée avec un compas à coulisse en utilisant un échantillon de 10 comprimés. La valeur et la marge moyennes des déterminations sont détaillées.

**La friabilité (%):**

Celle-ci est déterminée dans un appareil d'essai de friabilité Pharmatest en utilisant la méthode énoncée dans Ph. Eur. 2.9.7.

**L'effort de tension (N/mm<sup>2</sup>):**

Celui-ci est calculé en se basant sur les valeurs moyennes de la dureté et de l'épaisseur conformément à la formule  $T = 2 \cdot F / \pi \cdot d \cdot h$ ; où "F" est la résistance à l'écrasement, "d" est le diamètre du comprimé et "h" est l'épaisseur.

**L'essai de désagrégation *in vitro* (s):**

Sur une boîte de Petri en verre de 100x10 mm, placer un papier filtre de 90 mm de diamètre (référence: WH 1442090) et verser sur la dite boîte un volume de 9-10 ml de milieu de désagrégation à la température ambiante (solution aqueuse à 10% (w/w) de chlorure de cobalt II 6-hydrate). Incliner la boîte jusqu'à ce que tout le papier soit trempé et qu'il n'y ait plus de bulles d'air en dessous. Immédiatement après la préparation, placer un comprimé sur la boîte et démarrer le chronomètre. Observer comment l'eau monte par action capillaire et le point final de désagrégation est celui qui est pris lorsque le comprimé est complètement mouillé. Six comprimés sont essayés sur chaque boîte (voir la figure 1: essai de désagrégation *in vitro*).

**L'essai de désagrégation *in vivo* (s):**

Mettre le comprimé orodispersible sur la langue, démarrer le chronomètre et sucer activement jusqu'à ce qu'il soit complètement désagrégé. La désagrégation totale est considérée comme étant accomplie quand le comprimé est complètement décomposé dans la bouche, même s'il puisse y avoir encore un résidu à avaler. Noter le temps en secondes. Exécuter l'essai avec un maximum de trois comprimés.

**EXEMPLE 1**

Un placebo de comprimés orodispersibles fut obtenu en utilisant le procédé général décrit initialement et la composition donnée au Tableau I. Le Tableau I donne un résumé des résultats obtenus dans la caractérisation des comprimés. Les Tableaux II et III établissent les résultats obtenus dans les essais de désagrégation *in vitro* et *in vivo* par deux différents analystes.

Tableau I: Comprimés de placebo orodispersibles

Composition pour 1000 comprimés	
Ingrédients	quantité (g)
Mannitol séché par atomisation	108,0
Cellulose microcristalline	22,5
Croscarmellose de sodium	4,5
Aspartame	2,0
Arôme de menthe	2,0
Stéarate de magnésium	3,0
Paramètres	Valeurs
Forme	ronde 9,2 mm, plate, biseautée
Poids moyen (mg)	141,8 (135,2-146,9)
Dureté (N)	21 (15 - 28)
Epaisseur (mm)	1,94 (1,85 - 1,99)
Effort de tension (N/mm <sup>2</sup> ):	0,7
Friabilité (%)	0,35
Temps de désagrégation (s) <i>in vitro</i>	Voir Tableau II
Temps de désagrégation (s) <i>in vivo</i>	Voir Tableau III

Tableau II: Temps de désagrégation (secondes) *in vitro*

Comprimés de placebo orodispersibles		
Exemple 1		
Num.	ANALYSTE 1	ANALYSTE 2
1	26	27
2	32	28
3	19	23
4	14	13
5	12	25
6	17	30
7	33	14
8	14	15
9	23	21
10	30	15
11	22	14
12	15	24
13	30	22
14	12	13
15	16	17
16	18	16
17	14	14
18	12	29
moyenne	19,94	20,00
s	7,34	6,09
Min	12	13
Max	33	30

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre des individus lors de la détection du point final dans l'essai de désagrégation *in vitro* ( $p=0,9804$ ).

5

Tableau III: Temps de désagrégation (secondes) *in vivo*

Comprimés de placebo orodispersibles		
Exemple 1		
Num.	ANALYSTE 1	ANALYSTE 2
1	13	9
2	11	12
3	11	14
4	17	13
5	11	13
6	7	11
7	10	11
8	12	9
9	10	9
10	16	9
<b>Moyenne</b>	<b>11,8</b>	<b>11,00</b>
<b>S</b>	<b>2,94</b>	<b>1,94</b>
<b>Min</b>	<b>7</b>	<b>9</b>
<b>Max</b>	<b>17</b>	<b>14</b>

10

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre des individus lors de la détection du point final dans l'essai de désagrégation *in vivo* ( $p=0,4817$ ). Cependant, il y a des différences entre l'essai de désagrégation "*in vivo*" et "*in vitro*" ( $p<0,05$ ). En général,

les valeurs obtenues dans l'essai *in vitro* sont supérieures à celles obtenues *in vivo*.

**EXEMPLES 2 A 6**

5 Cinq composés de comprimés de placebo orodispersibles  
étaient préparés pour déterminer la teneur optimale en  
système de désagrégation et en diluant proposé, en  
utilisant le procédé général décrit initialement et les  
10 compositions comme détaillé dans le Tableau IV. Les  
résultats obtenus dans la caractérisation des comprimés  
sont donnés dans le Tableau V.

**Tableau IV: Comprimés de placebo orodispersibles**

Composition pour 100 g					
Ingrédients	Quantité (g)				
	Ex.2	Ex.3	Ex.4	Ex.5	Ex.6
Mannitol séché par atomisation	84	74	79	-	81
Dextrose pour compression Directe	-	-	-	79	-
Cellulose microcristalline	10	20	15	15	15
Croscarmellose de sodium	5	5	5	5	3
Stéarate de magnésium	1	1	1	1	1

15

20

h



**Tableau V:**  
Caractérisation des comprimés dans les exemples 2-6

Paramètres	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6
Forme	Ronde 9 mm, plate, biseautée				
Poids moyen (mg)	147,5	146,2	144,5	151,7	148,5
Dureté (N)	26,2	25,0	20,7	23,4	21,9
Epaisseur (mm)	2,09	2,12	2,15	2,09	2,12
Effort de tension (N/mm <sup>2</sup> )	0,9	0,8	0,7	0,8	0,7
Friabilité (%)	0,46	0,07	0,07	0,84	0,14
Temps de désagrégation (s) <i>in vitro</i>	24	21	19	27	18
Temps de désagrégation (s) <i>in vivo</i>	20	12	11	18	13
Palatabilité	Résidu	Résidu (+)	Résidu	Résidu (++)	Conve- nable

5 Les résultats obtenus de cette série d'expériences confirment la nature idéale du système de promoteur de la désagrégation proposée dans la présente invention.

**EXEMPLE 7**

10 Un mélange de comprimés orodispersibles d'ondansétron fut préparé, en utilisant le procédé général décrit initialement et la composition donnée dans le Tableau VI. Pour déterminer l'impact de la forme et des dimensions du comprimé sur le temps de désagrégation, le composé fut  
15 comprimé avec trois différents formats. Les résultats obtenus sont donnés dans le Tableau VII.

Tableau VI:  
Comprimés orodispersibles de 8 mg d'ondansétron

Composition pour 100 g	
Ingrédients	Quantité (g)
Ondansétron base	5,3
Mannitol séché par atomisation	73,1
Cellulose microcristalline	15,0
Croscarmellose de sodium	3
Aspartame	1,3
Arôme de menthe	1,3
Stéarate de magnésium	1,0

5

Tableau VII: Caractérisation des comprimés dans l'exemple 7

Paramètres	Ex. 7a	Ex. 7b	Ex. 7c
Forme	Ronde 8 mm Plate biseautée	Ronde 9,0 mm Plate biseautée	Ronde 9,0 mm biconvexe
Poids Moyen (mg)	153,1 (151,4-157,8)	150,4 (147,2-153,8)	149,1 (147,4-153,2)
Dureté (N)	22,3 (19-29)	21,5 (18-27)	23,1 (20-28)
Epaisseur (mm)	2,75 (2,71-2,8)	2,17 (2,11-2,2)	2,32 (2,31-2,4)
Effort de tension (N/mm <sup>2</sup> )	0,65	0,7	0,7
Friabilité (%)	0,2 %	0,14 %	0,18 %

Temps de Désagrégation (s) <i>in vitro</i>	34,8 (32-38)	22,9 (19-26)	38,2 (34-41)
Temps de Désagrégation (s) <i>in vivo</i>	20 (18-25)	15 (14-16)	24 (22-27)

Il est montré que les comprimés plats se désagrègent plus rapidement d'une manière significative que ceux qui sont convexes et que l'épaisseur a également un effet sur le temps de désagrégation.

#### EXEMPLE 8

Un mélange de comprimés orodispersibles de granisétron fut préparé, en utilisant le procédé général décrit initialement ainsi que la composition et les résultats donnés dans le Tableau VIII.

Tableau VIII:

#### Comprimés orodispersibles de 1 mg de granisétron

Composition pour 100 g	
Ingrédients	quantité (g)
Granisétron base	2,0
Mannitol séché par atomisation	75,0
Cellulose microcristalline	15,0
Croscarmellose de sodium	3,0
Glycyrrhizinate d'ammonium	0,5

Aspartame	2,0
Arôme d'orange	1,5
Stéarate de magnésium	1,0
<b>Paramètres</b>	<b>Valeurs</b>
Forme	Ronde 5 mm, plate, biseautée
Poids moyen (mg)	51,5 (42,4-58,1)
Dureté (N)	23,5 (18-34)
Epaisseur (mm)	2,02 (1,97-2,08)
Effort de tension (N/mm <sup>2</sup> ):	1,5
Friabilité (%)	0,08
Densité apparente (g/ml)	1,2
Temps de désagrégation (s) <i>in vitro</i>	16,4 (13-21)
Temps de désagrégation (s) <i>in vivo</i>	11 (10-14)

**EXEMPLE 9**

5 Un mélange de comprimés orodispersibles de rispéridone fut préparé, en utilisant le procédé général décrit initialement ainsi que la composition et les résultats donnés dans le Tableau IX. Les résultats obtenus dans la caractérisation des comprimés sont donnés également dans le

10 Tableau IX.

Tableau IX:

Comprimés orodispersibles de 1 mg de rispéridone

Composition pour 100 g	
Ingrédients	Quantité (g)
Risperidone	1,0
Mannitol séché par atomisation	77,5
Cellulose microcristalline	15,0
Croscarmellose de sodium	1,5
Glycyrrhizinate d'ammonium	0,5
Aspartame	2,0
Arôme d'orange	1,5
Stéarate de magnésium	1,0
Paramètres	Valeurs
Forme	Ronde 7,5 mm, plate, biseautée
Poids moyen (mg)	102,1 (93,2-106,1)
Dureté (N)	21,5 (16-42)
Epaisseur (mm)	2,01 (1,93-2,06)
Effort de tension (N/mm <sup>2</sup> ):	0,9
Friabilité (%)	0,2
Densité apparente (g/ml)	1,17
Temps de désagrégation (s) <i>in vitro</i>	19,7 (16-24)
Temps de désagrégation (s) <i>in vivo</i>	12-15

**EXEMPLE 10**

5 Un mélange de comprimés orodispersibles de fluoxétine fut préparé, en utilisant le procédé général décrit initialement ainsi que la composition et les résultats donnés dans le Tableau X. Les résultats obtenus dans la caractérisation des comprimés sont donnés également dans le Tableau X.

**Tableau X:**  
Comprimés orodispersibles de 20 mg de fluoxétine

Composition pour 100 g	
Ingrédients	Quantité (g)
Chlorhydrate de fluoxétine	7,5
Mannitol séché par atomisation	71,0
Cellulose microcristalline	15,0
Croscarmellose de sodium	3,0
Glycyrrhizinate d'ammonium	0,3
Aspartame	1,0
L-menthol	0,2
Arôme de menthe	1,0
Stéarate de magnésium	1,0
Paramètres	Valeurs
Forme	Ronde 13 mm, plate, biseautée
Poids moyen (mg)	301,3 (298,2-304,1)
Dureté (N)	34 (29-37)
Epaisseur (mm)	1,92
Effort de tension (N/mm <sup>2</sup> ):	0,9
Friabilité (%)	0,31
Densité apparente (g/ml)	1,18
Temps de désagrégation (s) <i>in vitro</i>	32,4 (28-36)
Temps de désagrégation (s) <i>in vivo</i>	19 (16-21)

5

**EXEMPLE 11**

Un mélange de comprimés orodispersibles de paroxétine fut préparé, en utilisant le procédé général décrit

initialement ainsi que la composition et les résultats donnés dans le Tableau XI. Les résultats obtenus dans la caractérisation des comprimés sont donnés également dans le Tableau XI.


5

**Tableau XI:**  
**Comprimés orodispersibles de 20 mg de paroxétine**

<b>Composition pour 100 g</b>	
<b>Ingrédients</b>	<b>Quantité (g)</b>
Hémihydrate de chlorhydrate de paroxétine	9,1
Potassium polacrilin	9,1
Mannitol séché par atomisation	67,6
Cellulose microcristalline	10,0
Croscarmellose de sodium	0,5
Glycyrrhizinate d'ammonium	0,5
Aspartame	1,0
L-menthol	0,2
Arôme de menthe	1,0
Stéarate de magnésium	1,0
<b>Paramètres</b>	<b>Valeurs</b>
Forme	Ronde 13 mm, plate, biseautée
Poids moyen (mg)	302,1 (298,2-307,4)
Dureté (N)	31 (26-34)
Epaisseur (mm)	1,98
Effort de tension (N/mm <sup>2</sup> ):	0,8
Friabilité (%)	0,19

Densité apparente (g/ml)	1,15
Temps de désagrégation (s) <i>in vitro</i>	36,4 (33-40)
Temps de désagrégation (s) <i>in vivo</i>	21 (18-24)

5 Quoique l'invention ait été décrite en ce qui concerne les modes de réalisation spécifiques ci-dessus, toutes les modifications et tous les changements qui pourraient être faits par un homme de l'art, comme pratique de routine, doivent être considérés dans la perspective de protection de l'invention.





## REVENDICATIONS

5 1. Comprimé pour l'administration par voie orale qui se désagrège rapidement dans la cavité buccale en moins de 30 secondes, comprenant:

i) Du mannitol séché par atomisation dans une proportion d'au moins 59,5%;

10 ii) L'ingrédient actif dans une proportion inférieure ou égale à 10%, sous forme d'une poudre fine dans laquelle au moins 90% en poids de l'ingrédient actif a une dimension particulaire de moins de 100  $\mu\text{m}$ ;

15 iii) De la cellulose microcristalline dans une proportion de 10 à 18%, ayant une dimension particulaire moyenne d'approximativement 50  $\mu\text{m}$  où au moins 99% en poids de la cellulose microcristalline ont une dimension particulaire au-dessous de 250  $\mu\text{m}$ .

iv) De la croscarmellose de sodium dans une proportion de 1 à 4%; et

20 v) Un agent lubrifiant dans une proportion de 0,5 à 2% en poids,

dans lequel, sauf indication contraire, les pourcentages sont exprimés en poids du poids total du comprimé.

25 2. Comprimé pour l'administration par voie orale selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il a une friabilité inférieure à 0,5% d'après Ph. Eur. 2.9.7.

3. Comprimé pour l'administration par voie orale selon la revendication 2, caractérisé par le fait qu'il a une friabilité inférieure à 0,2% d'après Ph. Eur. 2.9.7.

5 4. Comprimé pour l'administration par voie orale selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il a une densité apparente de 1,1 à 1,3 g/ml.

10 5. Comprimé pour l'administration par voie orale selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il a un agent aromatisant dans une proportion de 0,5 à 2% en poids du poids total du comprimé.

15 6. Comprimé pour l'administration par voie orale selon la revendication 5, caractérisé par le fait qu'il a un édulcorant artificiel dans une proportion de 0,5 à 2% en poids du poids total du comprimé.

20 7. Comprimé pour l'administration par voie orale selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il a un agent absorbant de l'humidité dans une proportion de 0,1 à 0,5% en poids du poids total du comprimé.

25 8. Comprimé pour l'administration par voie orale selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il a un agent anti-adhérent dans une proportion de 0,5 à 2% en poids du poids total du comprimé.

30 9. Comprimé pour l'administration par voie orale selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la

proportion des éléments insolubles est inférieure à 20% en poids du poids total du comprimé.

5 10. Comprimé pour l'administration par voie orale selon n'importe laquelle des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il a une forme ronde, plate, biseautée ayant une épaisseur de 1,8 à 2,2 mm.

10 11. Comprimé pour l'administration par voie orale selon la revendication 10, caractérisé par le fait qu'il se désagrège rapidement dans la cavité buccale en moins de 20 secondes.

15 12. Processus pour obtenir un comprimé pour l'administration par voie orale comme défini dans n'importe laquelle des revendications 1 à 11, caractérisé par le fait qu'il comprend les étapes suivantes :

- 20
- i) Le tamisage et le mélange des composants à l'exception de l'agent lubrifiant;
  - ii) Le tamisage de l'agent lubrifiant;
  - iii) Le mélange de tous les composants; et
  - iv) La compression directe du mélange final.

25 13. Processus pour obtenir un comprimé selon la revendication 12, caractérisé par le fait que le dit mélange final a une fluidité inférieure ou égale à 10 secondes d'après Ph. Eur. 2.9.16.

30 14. Processus pour obtenir un comprimé selon la revendication 13, caractérisé par le fait que le dit

mélange final a une capacité de se déposer inférieure ou égale à 20 ml d'après Ph. Eur. 2.9.15.

A

5

10

15

20

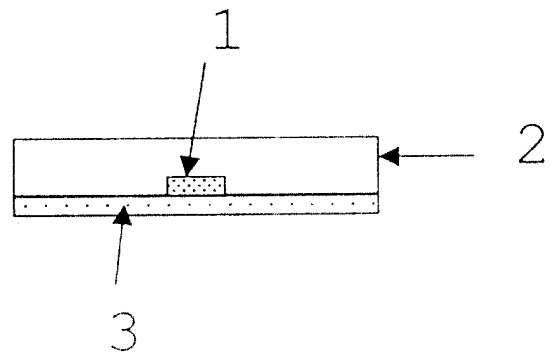


Fig. 1

*A*