

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 30378 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/454; A61K 9/20**
(43) Date de publication : **04.05.2009**

(21) N° Dépôt : **31278**
(22) Date de Dépôt : **08.10.2008**
(30) Données de Priorité : **15.03.2006 FR 06/02253**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2007/052388 14.03.2007**
(71) Demandeur(s) : **PIERRE FABRE MEDICAMENT, 45 PLACE ABEL GANCE F - 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT (FR)**
(72) Inventeur(s) : **CORDOLIANI, Jean-François ; BERTHOUMIEU, Didier**
(74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

(54) Titre : **COMPRIMÉS DE DOMPÉRIDONE ORODISPERSIBLES.**
(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UN COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE COMPRENANT, EN POIDS : AU MAXIMUM 15% D'UNE SUBSTANCE THÉRAPEUTIQUEMENT ACTIVE À FAIBLE DOSE ; DE 55% À 70% DE MANNITOL AYANT UNE TAILLE DE PARTICULE COMPRISE ENTRE 30 µM ET 300 µM ; AU MOINS 2% DE MALTODEXTRINE ; DE 3,5% À 8% DE CROSCARMELOSE SODIQUE ; DE 10% À 20% DE CELLULOSE MICROCRISTALLINE ; DE 0,5% À 1,5% DE STÉARATE DE MAGNÉSIUM ; ET DE 1% À 5% D'UN OU PLUSIEURS ARÔMES ET ÉDULCORANTS.

"COMPRIMES ORODISPERSIBLES DE DOMPERIDONE"

5

Déposant : PIERRE FABRE MEDICAMENT

ABREGE DESCRIPTIF

10

La présente invention concerne un comprimé orodispersible comprenant en masse :

- au maximum 15 % d'une substance thérapeutiquement active faiblement dosée ;
- 15 ➤ de 55 % à 70 % de mannitol de granulométrie comprise entre 30 μm et 300 μm ;
- au moins 2% de maltodextrine ;
- de 3,5 % à 8% de croscarmellose sodique ;
- de 10 % à 20 % de cellulose microcristalline;
- 20 ➤ de 0,5 % à 1,5 % de stéarate de magnésium; et
- de 1% à 5% d'arôme(s) et d'édulcorant(s).

3 0 3 7 8
0 4 MAI 2009

1

La présente invention concerne une nouvelle composition solide d'une substance thérapeutiquement active faiblement dosée, se présentant sous la forme d'un comprimé orodispersible qui se désintègre rapidement dans la cavité buccale tout en
5 présentant une faible friabilité et une dureté convenable, et qui peut être fabriqué dans de bonnes conditions industrielles.

Dans le cadre de la présente demande de brevet, on entend par substance thérapeutiquement active faiblement dosée, une substance active qui est présente au sein du comprimé à une
10 teneur d'au maximum 15 % et de préférence de 0,5 % à 12 % en masse par rapport à la masse totale du comprimé. Parmi les principes actifs plus particulièrement visés par la présente invention, on mentionnera à titre d'exemples illustratifs, la dompéridone, la méquitazine, la codéine base ou encore le
15 chlorhydrate de lopéramide. Toutefois, l'invention ne se limite pas à ces principes actifs particuliers, mais s'étend en revanche à tous principes actifs thérapeutiques généralement administrés à de faibles dosages.

En particulier, la dompéridone est traditionnellement
20 administrée pour soulager des symptômes de type nausées et vomissements chez des patients qui, notamment en raison de tendance à des régurgitations gastriques, éprouvent des difficultés particulièrement grandes à avaler des comprimés solides traditionnels qui de surcroît doivent être absorbés avec
25 une quantité additionnelle d'eau. Ce problème se pose avec une acuité toute particulière dans le cas d'enfants en bas âge ou encore de personnes âgées, qui avaient de préférence recours à l'absorption de suspensions buvables de dompéridone. Cependant, ce mode d'administration particulier pose d'autres problèmes, en
30 particulier au niveau du dosage des prises qui requièrent d'avoir recours à des seringues graduées toujours difficiles d'utilisation, surtout pour administrer de faibles doses de dompéridone, par exemple des doses unitaires de 10 mg.



On connaît bien sûr déjà des compositions orodispersibles qui se désintègrent plus ou moins rapidement dans la cavité buccale, mais qui posent souvent d'importants problèmes en raison de leur trop grande friabilité et de leur faible dureté.

5 De tels comprimés nécessitent un conditionnement sous blister aluminium qui protège efficacement les comprimés au cours du stockage, mais qui conduit nécessairement à la cassure du comprimé lors de son extraction du blister. En outre, d'autres difficultés peuvent surgir lors de leur fabrication, en
10 particulier en raison de problèmes d'écoulement des mélanges pulvérulents utilisés pour former des granules plus ou moins sphériques. En effet ces derniers peuvent présenter de grandes variations de forme et de masse notamment dues à des phénomènes d'agglomération pouvant apparaître aux différents stades de
15 mélange des matières pulvérulentes.

Après avoir pris en compte et fait varier un très grand nombre de paramètres au cours du développement du comprimé tels la nature des excipients, leur compatibilité ainsi que les conditions particulières de fabrication, la demande est
20 parvenue à mettre au point une composition dotée de l'ensemble des propriétés recherchées et qui soit de surcroît facile à produire industriellement. Enfin, un avantage additionnel de la présente invention réside dans le fait qu'elle permet de formuler des principes actifs non enrobés.

25 Conformément à la présente invention, le comprimé orodispersible comprend en masse :

- au maximum 15 % d'une substance thérapeutiquement active faiblement dosée ;
- de 55 % à 70 % de mannitol de granulométrie comprise entre
30 30 µm et 300 µm ;
- au moins 2% de maltodextrine ;
- de 3,5 % à 8% de croscarmellose sodique ;
- de 10 % à 20 % de cellulose microcristalline;
- de 0,5 % à 1,5 % de stéarate de magnésium; et



- de 1% à 5% d'arôme(s) et d'édulcorant(s).

Selon une autre caractéristique de la présente invention, le comprimé orodispersible comprend en masse :

- 5 ➤ de 0,5 % à 12 % d'une substance thérapeutiquement active faiblement dosée ;
- de 55 % à 70 % de mannitol de granulométrie comprise entre 30 µm et 300 µm ;
- au moins 2% de maltodextrine ;
- de 3,5 % à 8% de croscarmellose sodique ;
- 10 ➤ de 10 % à 20 % de cellulose microcristalline;
- de 0,5 % à 1,5 % de stéarate de magnésium; et
- de 1% à 5% d'arôme(s) et d'édulcorant(s).

Selon une autre caractéristique de la présente invention, le comprimé orodispersible comprend en masse :

- 15 ➤ de 0,5 % à 12 % d'une substance thérapeutiquement active faiblement dosée choisie parmi la dompéridone, la méquitazine, la codéine base et le chlorhydrate de lopéramide ;
- de 55 % à 70 % de mannitol de granulométrie comprise entre
- 20 30 µm et 300 µm ;
- au moins 2% de maltodextrine ;
- de 3,5 % à 8% de croscarmellose sodique ;
- de 10 % à 20 % de cellulose microcristalline;
- de 0,5 % à 1,5 % de stéarate de magnésium; et
- 25 ➤ de 1% à 5% d'arôme(s) et d'édulcorant(s).

Selon une autre caractéristique de la présente invention, le comprimé orodispersible comprend en masse :

- 0,5 % à 12 % de dompéridone ;
- de 55 % à 70 % de mannitol de granulométrie comprise entre
- 30 30 µm et 300 µm ;
- au moins 2% de maltodextrine ;
- de 3,5 % à 8% de croscarmellose sodique ;
- de 10 % à 20 % de cellulose microcristalline;

- de 0,5 % à 1,5 % de stéarate de magnésium; et
- de 1% à 5% d'arôme(s) et d'édulcorant(s).

Parmi le grand nombre de liants a priori utilisables dans ce type de comprimés orodispersibles, dont la masse unitaire totale peut varier de 50 mg à 600 mg, la demanderesse a retenu la maltodextrine qui, lorsqu'elle est utilisée à une teneur de 1% en masse présente des problèmes de clivage à la compression qui disparaissent à des valeurs supérieures ou égales à environ 2% en masse de maltodextrine par rapport à la masse totale du comprimé orodispersible.

De façon avantageuse, la maltodextrine utilisée présente une valeur maximale de pourcentage de Dextrose Equivalent (D.E.) de 15 %. Dans la pratique, la maltodextrine utilisée présentera avantageusement une granulométrie moyenne d'environ 100 µm.

Parmi les agents liants a priori envisageables dans la réalisation de tels comprimés figuraient l'hydroxypropylméthylcellulose, la polyvidone K30, la gomme arabique, le saccharose. Parmi tous ces liants, aucun ne conduit à des temps de désagrégation inférieurs à 30 secondes, à l'exception toutefois du saccharose qui doit néanmoins être écarté car ce liant, outre son caractère cariogène, est trop sensible à l'humidité ambiante.

Lors de la mise au point de la formulation, il a également fallu choisir un agent désagrégant. Parmi les agents désagrégants a priori envisageables figurent l'amidon de maïs, la crospovidone et la carmellose calcique. Cependant ces trois agents désagrégants ne permettent pas d'obtenir un temps de désagrégation convenable, et dans le cas de l'amidon de maïs, conduisent de surcroît à des problèmes de clivage ou de friabilité trop importants des comprimés obtenus. Le désagrégant qui s'est avéré conduire au meilleur résultat est la croscarmellose sodique. Son utilisation à hauteur de 3,5 % à 8% en masse a en effet conduit à des temps de désagrégation satisfaisants. C'est ainsi qu'en utilisant la croscarmellose à



un taux de 7% en masse, on a observé une désagrégation du comprimé de l'ordre de 20 secondes dans la cavité buccale.

Etant donné que le comprimé orodispersible selon l'invention est obtenu après compression d'une combinaison d'une phase interne comprenant nécessairement la substance thérapeutiquement active faiblement dosée, le mannitol, la maltodextrine et une phase externe avec les excipients complémentaires du comprimé, il s'est avéré souhaitable de répartir la croscarmellose sodique partiellement dans la phase interne et d'incorporer son complément dans la phase externe. Dans la pratique les meilleurs résultats relatifs au temps de désagrégation ont été obtenus en répartissant la quantité totale de carmellose sodique sensiblement par moitié entre la phase interne et la phase externe du comprimé. En observant une telle répartition de la croscarmellose sodique entre les phases interne et externe, on obtient en effet un temps de désagrégation de l'ordre de 20 secondes, alors que des rapports massiques 25/75 ou 75/25 de répartition entre les deux phases conduisent à des temps de désagrégation au moins deux fois supérieurs.

Le choix particulier du diluant utilisé est également essentiel pour obtenir les bonnes propriétés de dureté et de dispersibilité. Parmi les diluants a priori envisageables et qui ont été testés, figurent le lactose, le sorbitol et la cellulose microcristalline. A des teneurs normales d'incorporation, tous ces diluants conduisent à des temps de désagrégation beaucoup trop élevés à l'exception de la cellulose dont l'inconvénient réside dans la mauvaise perception gustative. D'autre part, si l'on surdose la quantité de cellulose microcristalline, surviennent alors des difficultés de production sur des machines à comprimer conventionnelles. C'est la raison pour laquelle, seul le mannitol utilisé comme diluant a pu être retenu. L'utilisation de mannitol de granulométrie moyenne préférentielle d'environ 160 μm à raison d'une teneur comprise

entre environ 55 % et 70 % en poids du comprimé total, conduit à de bonnes propriétés mécaniques du comprimé. Il a en effet pu être déterminé qu'en utilisant un tel mannitol dans de telles proportions on évitait tous problèmes de clivage des comprimés
5 ainsi qu'une trop forte friabilité.

Parmi les excipients de la phase externe, figure la cellulose microcristalline qui doit avantageusement être utilisée à une teneur de 10 % à 20 % en masse. En effet l'utilisation de quantités supérieures à environ 20 % perturbe
10 les propriétés rhéologiques du mélange à comprimer. En revanche l'utilisation de quantités plus faibles et en particulier inférieures à 10 % conduit à des problèmes de clivage au niveau du comprimé final.

Conformément à un mode particulièrement intéressant de la
15 présente invention, le comprimé orodispersible répond à la formule centésimale suivante :

dompéridone	6%
mannitol 60	65%
maltodextrine	5%
20 croscarmellose sodique	5%
cellulose microcristalline	15%
acésulfame de potassium	1%
arôme	1%
glycyrrhizate d'ammonium	1%
25 stéarate de magnésium	1 %

La présente invention concerne également un procédé pour la fabrication des comprimés orodispersibles précédemment décrits. Un tel procédé est caractérisé par la mise en œuvre des étapes successives suivantes :

- 30 a) mélange à sec de la substance thérapeutiquement active faiblement dosée, du mannitol, de la maltodextrine et d'une partie, de préférence environ la moitié de croscarmellose sodique ;
- b) addition d'eau au mélange ainsi obtenu et malaxage ;



- c) démottage de la masse humide obtenue à l'issue de l'étape b) sur granulateur oscillant ;
- d) séchage en lit d'air fluidisé des granulés obtenus à l'issue de l'étape c) ;
- 5 e) calibrage sur granulateur oscillant du granulé et d'une partie de la phase externe ;
- f) ajout d'une partie des excipients de la phase externe partiellement ou en totalité lors de la phase de séchage et/ou de calibrage ;
- 10 g) mélange final de l'ensemble des matières composant la formule, et
- h) compression desdits composants.

En particulier, la croscarmellose sodique est introduite pour moitié dans la phase interne et pour l'autre moitié dans la
15 phase externe.

Selon une caractéristique du procédé, le mélange à sec a) est effectué dans un mélangeur de type à projection et tourbillonnement ou à pales en fond de cuve.

Selon une autre caractéristique du procédé, l'étape b)
20 consiste en une addition d'eau purifiée, suivie d'un malaxage.

Selon une autre caractéristique du procédé, l'opération c) de démottage sur granulateur oscillant est réalisée en utilisant une grille de 8 mm d'ouverture de mailles.

Selon une autre caractéristique du procédé, une autre
25 partie de la phase est ajoutée à l'issue de l'opération d) et avant l'opération e) de calibrage sur granulateur oscillant.

Selon une autre caractéristique du procédé, une partie de la phase externe est ajoutée après l'opération e) de calibrage sur granulateur oscillant.

30 Enfin, après l'opération de mélange final conduisant aux granulés lubrifiés, le taux d'humidité résiduelle sera contrôlé et maintenu à une valeur inférieure ou égale à 3%.

La présente invention sera décrite ci-après plus en détails en précisant le mode de fabrication des comprimés orodispersibles de dompéridone selon l'invention. Ce procédé s'articule en plusieurs étapes, à savoir :

5 Exemple 1 (comprimé de dompéridone)

Etape 1 :

Dans un mélangeur de type planétaire ou à pales en fond de cuve, introduire les composés suivants :

- Mannitol 60
- 10 - Dompéridone
- Maltodextrine
- Croscarmellose sodique (50 % de la quantité totale)

Mélanger

Etape 2 :

15 Dans un récipient de capacité suffisante, introduire :

- Eau purifiée

Verser lentement l'eau purifiée sur le mélange en mouvement.

Malaxer jusqu'à obtention d'une masse apte à être granulée.

20 Etape 3 :

Emotter la masse humide obtenue à l'étape 2 à l'aide d'un granulateur oscillant équipé d'une grille de 8 mm d'ouverture de maille.

Recueillir le granulé émotté dans une cuve de lit fluidisé
25 préalablement tarée.

Etape 4 :

Sécher le granulé humide en lit fluidisé jusqu'à ce que l'humidité résiduelle soit inférieure ou égale à 2 %.

Etape 5 :

30 Calibrer sur granulateur oscillant équipé d'une grille de 1 mm d'ouverture de maille :

- le granulé séché
- Arôme menthe
- Acésulfame potassique

- Glycyrrhizate d'Ammonium
- Stéarate de magnésium Végétal

Récupérer l'ensemble des matières dans un conteneur et incorporer ensuite :

- 5
- croscarmellose sodique (50 % de la quantité totale)
 - cellulose microcristalline ~~101~~

Etape 6 :

Mélanger le mélange final obtenu à l'étape 5 sur mélangeur par retournement.

10

Etape 7 :

Comprimer le granulé lubrifié sur presse rotative munie de poinçons.

Effectuer les contrôles pharmaco techniques suivants :

- masse moyenne et uniformité de masse
- 15
- épaisseur des comprimés
 - friabilité : < 0,2 %
 - temps de désagrégation dans l'eau à 37°C : inférieur à 1 min.
- résistance à la rupture 20 à 30N en moyenne
- 20
- masse unitaire : 170 mg.

De tels comprimés conformes à la présente invention présentent :

- une friabilité inférieure à 0,2 %,
 - un temps de désagrégation dans l'eau à 37°C inférieur à 1 min,
- 25
- une résistance à la rupture de 20 à 30 newtons.

En mettant en œuvre un mode de fabrication des comprimés orodispersibles tels que décrits précédemment à propos de la dompéridone, on a également pu obtenir les comprimés suivants présentant les propriétés de dureté recherchées.

30

Exemple 2 : Comprimé à base de méquitazine

Exemple 3 : Comprimé à base de codéine base

Exemple 4 : Comprimé à base de lopéramide HCl

	EXEMPLE 2	EXEMPLE 3	EXEMPLE 4
	MEQUITAZINE	CODEINE BASE	LOPERAMIDE HCl
	10 mg	18,83 mg	2 mg
Mannitol	110,2 mg	101,32 mg	118,2 mg
Maltodextrine	5,0 mg	4,4 mg	6,4 mg
Croscarmellose sodique	12 mg	12 mg	12 mg
Cellulose microcristalline	18,4 mg	21 mg	17 mg
Arôme menthe	4,5 mg	4,5 mg	4,5 mg
Acésulfame potassique	3 mg	3 mg	3 mg
Glycyrrhizate d'ammonium	0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg
Stéarate de magnésium végétal	1,4 mg	1,4 mg	1,4 mg
Eau purifiée	Q.S	Q.S	Q.S
Dureté moyenne (N)	23 N	30 N	34 N
temps de désagrégation moyen (sec.)	20 sec.	30 sec.	40 sec.
Friabilité (%) 100 tours	0,14%	0,06%	0,05%

REVENDICATIONS

5

1. Comprimé orodispersible comprenant en masse :

- au maximum 15 % d'une substance thérapeutiquement active faiblement dosée ;
- de 55 % à 70 % de mannitol de granulométrie comprise entre
10 30 µm et 300 µm ;
- au moins 2% de maltodextrine ;
- de 3,5 % à 8% de croscarmellose sodique ;
- de 10 % à 20 % de cellulose microcristalline;
- de 0,5 % à 1,5 % de stéarate de magnésium; et
- 15 ➤ de 1% à 5% d'arôme(s) et d'édulcorant(s).

2. Comprimé orodispersible selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend en masse :

- de 0,5 % à 12 % d'une substance thérapeutiquement active
20 faiblement dosée ;
- de 55 % à 70 % de mannitol de granulométrie comprise entre
30 µm et 300 µm ;
- au moins 2% de maltodextrine ;
- de 3,5 % à 8% de croscarmellose sodique ;
- 25 ➤ de 10 % à 20 % de cellulose microcristalline;
- de 0,5 % à 1,5 % de stéarate de magnésium; et
- de 1% à 5% d'arôme(s) et d'édulcorant(s).

3. Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 2,
30 caractérisé en ce qu'il comprend en masse :

- de 0,5 % à 12 % d'une substance thérapeutiquement active faiblement dosée choisie parmi la dompéridone, la méquitazine, la codéine base et le chlorhydrate de lopéramide ;



- de 55 % à 70 % de mannitol de granulométrie comprise entre 30 µm et 300 µm ;
 - au moins 2% de maltodextrine ;
 - de 3,5 % à 8% de croscarmellose sodique ;
 - 5 ➤ de 10 % à 20 % de cellulose microcristalline;
 - de 0,5 % à 1,5 % de stéarate de magnésium; et
 - de 1% à 5% d'arôme(s) et d'édulcorant(s).
4. Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il comprend en masse :
- de 0,5% à 12 % de dompéridone ;
 - de 55 % à 70 % de mannitol de granulométrie comprise entre 30 µm et 300 µm ;
 - au moins 2% de maltodextrine ;
 - 15 ➤ de 3,5 % à 8% de croscarmellose sodique ;
 - de 10 % à 20 % de cellulose microcristalline;
 - de 0,5 % à 1,5 % de stéarate de magnésium; et
 - de 1% à 5% d'arôme(s) et d'édulcorant(s).
- 20 5. Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'une combinaison d'une phase interne contenant la dompéridone, le mannitol, la maltodextrine et une première partie de croscarmellose sodique et d'une phase externe contenant une
- 25 seconde partie de croscarmellose sodique, de la cellulose microcristalline, du stéarate de magnésium ainsi que les arômes et édulcorants.
6. Comprimé orodispersible selon la revendication 5, caractérisé
- 30 en ce que la quantité totale de croscarmellose sodique est sensiblement répartie par moitié entre la phase interne et la phase externe du comprimé.



7. Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la maltodextrine présente une valeur maximale de pourcentage de Dextrose Equivalent D.E. de 15 %.
- 5 8. Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la maltodextrine présente une granulométrie moyenne d'environ 100 µm.
9. Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 5 et
10 8, caractérisé en ce que la phase interne du comprimé se présente sous la forme de granulés secs présentant une humidité résiduelle inférieure ou égale à environ 2%.
10. Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à
15 9, caractérisé par la formule centésimale suivante :
- | | | |
|-------------------------------|----|---|
| dompéridone | 6 | % |
| mannitol 60 | 65 | % |
| maltodextrine | 5 | % |
| croscarmellose sodique | 5 | % |
| 20 cellulose microcristalline | 15 | % |
| acésulfame de potassium | 1 | % |
| arôme | 1 | % |
| glycyrrhizate d'ammonium | 1 | % |
| stéarate de magnésium | 1 | % |
- 25
11. Comprimé orodispersible selon l'une des revendications 1 à 7 et 10, caractérisé en ce qu'il présente :
- une friabilité inférieure à 0,2 %,
 - un temps de désagrégation dans l'eau à 37°C inférieur à 1 min,
 - 30 - une résistance à la rupture de 20 à 30 newtons.
12. Procédé pour la fabrication des comprimés selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé par la mise en œuvre des étapes successives suivantes :

- a) mélange e à sec du principe actif, du mannitol, de la maltodextrine et d'une partie, de préférence environ la moitié de croscarmellose sodique ;
- b) addition d'eau au mélange ainsi obtenu et malaxage ;
- 5 c) démottage de la masse humide obtenue à l'issue de l'étape b) sur granulateur oscillant ;
- d) séchage en lit d'air fluidisé des granulés obtenus à l'issue de l'étape c) ;
- e) calibrage sur granulateur oscillant ;
- 10 f) ajout des excipients de la phase externe partiellement ou en totalité lors de la phase de séchage et/ou de calibrage ;
- g) compression desdits granulés.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que la
15 croscarmellose sodique est introduite pour moitié lors du mélange à sec des excipients de la phase interne et pour l'autre moitié lors de l'ajout des excipients de la phase externe.

14. Procédé selon l'une des revendications 12 et 13, caractérisé
20 en ce que le mélange à sec a) est effectué dans un mélangeur de type planétaire ou à pales en fond de cuve.

15. Procédé selon l'une des revendications 12 à 14, caractérisé
25 en ce que l'étape b) consiste en une addition d'eau purifiée, suivie d'un malaxage.

16. Procédé selon l'une des revendications 12 à 15, caractérisé
30 en ce que l'opération c) de démottage sur granulateur oscillant est réalisée en utilisant une grille de 8 mm d'ouverture de mailles.

17. Procédé selon l'une des revendications 12 à 16, caractérisé en ce que l'opération de séchage d) est réalisée sur lit fluidisé.

18. Procédé selon l'une des revendications 12 à 17, caractérisé en ce qu'un arôme de menthe, de l'acésulfame potassique, du glycyrrhizate d'ammonium et du stéarate de magnésium sont
5 ajoutés aux granules à l'issue de l'opération d) de séchage sur lit fluidisé.

19. Procédé selon l'une des revendications 12 à 18, caractérisé en ce que la croscarmellose sodique et la cellulose
10 microcristalline sont ajoutées après l'opération e) de calibrage sur granulateur oscillant muni d'une grille d'1 mm d'ouverture de mailles.