

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 34261 B1**
(43) Date de publication : **02.05.2013**
(51) Cl. internationale : **A61K 9/32; A61K 47/34;
A61K 9/22; A61K 31/495;
A61K 47/02; A61K 47/32;
A61P 25/24**

(21) N° Dépôt : **35410**
(22) Date de Dépôt : **28.11.2012**
(30) Données de Priorité : **30.04.2010 JP 2010-105666**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/JP2011/060483 28.04.2011**
(71) Demandeur(s) : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 5410045 (JP)**
(72) Inventeur(s) : **MISAKI, Masafumi ; TSUSHIMA, Yuki ; NIWA, Masahiro**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **COMPRIME A DELITAGE INTESTINAL**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION DIVULGUE UN COMPRIMÉ À DÉLITAGE INTESTINAL QUI EST CARACTÉRISÉ PAR LA RÉDUCTION DE LA QUANTITÉ DE TALC QUI Y EST UTILISÉE ET PAR L'ABSENCE DE COMPOSANT ALCALIN. LE COMPRIMÉ À DÉLITAGE INTESTINAL SE DÉSINTÈGRE RAPIDEMENT UNE FOIS DANS L'INTESTIN, DE SORTE QU'UN PRINCIPE ACTIF Y EST LIBÉRÉ. EN CONSÉQUENCE, LE COMPRIMÉ À DÉLITAGE INTESTINAL DISPOSE D'UNE BIODISPONIBILITÉ AMÉLIORÉE.

Abrégé


La présente invention concerne un comprimé à délitage intestinal affichant une biodisponibilité améliorée. Le
5 comprimé à délitage intestinal se désintègre rapidement une fois dans l'intestin, de sorte qu'un principe actif y est libéré, et se caractérise par la réduction de la quantité de talc qui y est utilisée et par l'absence de composant alcalin.

10

Nombre de lignes : 1200

(TRENTE CINQ PAGES)

³⁵
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
P. P. SABA & CO., Casablanca



02 MAI 2013

DESCRIPTION

COMPRIME A DELITAGE INTESTINAL

Domaine technique

[0001]

5 La présente invention concerne un comprimé à délitage intestinal affichant une résistance améliorée aux acides, qui ne permet pas la dissolution d'un médicament durant son séjour dans l'estomac et immédiatement après son excrétion de l'estomac, et qui permet la dissolution du médicament pour la
10 première fois une fois dans l'intestin.

[0002]

Technique antérieure

L'enrobage entérique est largement utilisé à diverses fins, essentiellement pour la protection des médicaments qui
15 sont instables aux acides de l'acide gastrique, la protection de la muqueuse gastrique des médicaments qui stimulent ou endommagent la paroi de l'estomac, et semblables. Plusieurs comprimés contenant un principe actif et un composant alcalin, sont revêtus d'un agent d'enrobage entérique (documents de
20 brevet 1 - 17). En outre, un copolymère d'acide méthacrylique est utilisé en tant qu'agent d'enrobage entérique. Le copolymère d'acide méthacrylique est vendu sur le marché sous le nom d'EUDRAGIT (marque de commerce déposée) ; fabriqué par Evonik Industries AG). Par ailleurs, Acryl-EZE (marque de
25 commerce déposée ; fabriqué par Colorcon Ltd.) additionné de bicarbonate de sodium (composant alcalin) en tant que substrat d'enrobage entérique, aidant à améliorer la dispersibilité du polymère, est également vendu sur le marché. En outre, il est
30 connu que le talc est généralement utilisé comme lubrifiant dans un agent d'enrobage entérique, et le contenu de talc est préférablement 50% (rapport pondéral) par rapport au composant polymère (document de non brevet 1).

[0003]

A titre de composé affichant une action inhibitrice du
35 recaptage de la sérotonine, et utile pour le traitement des

troubles affectifs, comme la dépression, les troubles de l'anxiété notamment le trouble de l'anxiété généralisée, le trouble de panique et le trouble obsessionnel, on connaît les dérivés de la 4-[2-(phénylsulfanyl)phényl]pipérazine
5 (documents de brevet 18, 19).

[technique antérieure]

[documents de brevet]

[0004]

- [document de brevet 1]Brevet américain No. 4539198
- 10 [document de brevet 2]Brevet américain No. 5711967
- [document de brevet 3]WO98/27967
- [document de brevet 4]WO2001/058424
- [document de brevet 5]US-A-2005/025824
- [document de brevet 6]US-A-2004/028737
- 15 [document de brevet 7]WO2004/108067
- [document de brevet 8]WO2004/096208
- [document de brevet 9]WO2005/041934
- [document de brevet 10]US-A-2005/118256
- [document de brevet 11]WO2005/055955
- 20 [document de brevet 12]WO2005/072709
- [document de brevet 13]WO2005/077420
- [document de brevet 14]WO2005/099666
- [document de brevet 15]WO2005/105036
- [document de brevet 16]WO2005/105045
- 25 [document de brevet 17]WO2006/014973
- [document de brevet 18]WO2003/029232
- [document de brevet 19]WO2008/113358

[document de non brevet]

[0005]

- 30 [document de non brevet 1]Guideline for Formulation Development and Process Technology for Enteric Coatings, EVONIK INDUSTRIES, Pharma Polymers 03/2009, 3.1e

Divulgation de l'invention

Problèmes à résoudre par l'invention

5 [0006]

Un objectif de la présente invention vise à améliorer, dans un comprimé oral contenant en tant que principe actif la 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)phényl]pipérazine ou un sel de celle-ci, une résistance aux acides de la préparation et
10 une biodisponibilité du principe actif.

Façons de résoudre les problèmes

[0007]

Les présents inventeurs ont mené des études approfondies dans une tentative de résoudre les problèmes susmentionnés et
15 ont constaté que la dissolution du principe actif durant le séjour dans l'estomac et immédiatement après l'excrétion de l'estomac peut être abolie en formant une couche d'enrobage entérique contenant du talc constituant 40% ou moins en poids du composant polymère et essentiellement dépourvue de
20 composant alcalin, permettant ainsi d'améliorer la biodisponibilité et la résistance aux acides du principe actif ; les inventeurs ayant ainsi implémenté la présente invention.

De là, la présente invention concerne

25 [1] un comprimé à délitage entérique comprenant 1) un comprimé noyau contenant la 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)phényl]pipérazine ou un sel de celle-ci,
2) une couche d'enrobage entérique comprenant a) un ou plusieurs genres de composants polymères sélectionnés parmi un
30 copolymère d'acide méthacrylique, le phtalate d'hypromellose, le succinate d'acétate d'hypromellose, l'acétophtalate de cellulose et l'acétophtalate de polyvinyle, et b) du talc constituant 40% ou moins en poids dudit composant polymère (ou composants polymères), c) essentiellement pas de composant
35 alcalin,

[2] le comprimé à délitage entérique du point [1] susmentionné,
où le composant polymère est un copolymère d'acide
méthacrylique constitué

- 1) d'acide méthacrylique, et
- 5 2) d'un ou de plusieurs genres de monomères sélectionnés parmi
l'acrylate de méthyle, l'acrylate d'éthyle et le méthacrylate
de méthyle,

[3] le comprimé à délitage entérique du point [2] susmentionné,
où le copolymère d'acide méthacrylique est

- 10 1) un copolymère de l'acide méthacrylique et de l'acrylate
d'éthyle,
- 2) un copolymère de l'acide méthacrylique et du méthacrylate
de méthyle, ou
- 3) un copolymère de l'acide méthacrylique, de l'acrylate de
15 méthyle et du méthacrylate de méthyle,

[4] le comprimé à délitage entérique du point [1] susmentionné,
où le contenu du talc varie de 10 à 25 wt% du composant
polymère,

- [5] le comprimé à délitage entérique du point [1] susmentionné,
20 où le talc affiche une taille particulière moyenne (taille
particulière moyenne en volume : diamètre médian D50) de 0.1 μm
- 15 μm ,

- [6] le comprimé à délitage entérique du point [1] susmentionné,
où la couche d'enrobage entérique comprend aussi un
25 plastifiant,

[7] le comprimé à délitage entérique du point [1] susmentionné
où le poids du composant polymère sur la superficie du
comprimé noyau est 4 à 6 mg/cm^2 .

Effet de l'invention

30 [0008]

En utilisant le comprimé à délitage entérique de la
présente invention, l'infiltration du suc gastrique dans un
comprimé peut être prévenue par une résistance améliorée aux
acides du comprimé, ce qui supprime à son tour la gélification
35 du comprimé et permet une désintégration rapide du principe

actif une fois dans l'intestin et sa dissolution. Par conséquent, la biodisponibilité du principe actif est améliorée. Le comprimé à délitage entérique de la présente invention est sans danger et non toxique, et peut être
5 efficacement administré aux hommes.

[0009]

(DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION)

La présente invention est expliquée ci-après en détail.

Dans le présent mémoire descriptif, le "comprimé à
10 délitage entérique" désigne un comprimé comprenant un noyau contenant un principe actif, qui est revêtu d'un substrat d'enrobage entérique contenant un polymère entérique. La présente invention concerne préférentiellement un comprimé à délitage entérique dans lequel un noyau contenant un principe
15 actif est revêtu d'un substrat d'enrobage entérique contenant un polymère entérique. Ci-après le comprimé à délitage entérique de la présente invention est parfois désigné aussi par comprimé de la présente invention.

Dans le présent mémoire descriptif, la couche constituée
20 d'un substrat d'enrobage entérique dans le comprimé à délitage entérique est désignée par couche d'enrobage entérique.

[0010]

Le noyau contenant le principe actif n'a pas de limite particulière sur le plan de la forme tant qu'il peut être
25 revêtu par la suite d'un substrat d'enrobage entérique, et l'on peut mentionner les comprimés, les fins granulés, les granulés, les comprimés obtenus par moulage par compression de fins granulés ou de granulés et semblables. Pour la production d'un comprimé à délitage entérique, on préfère la forme de
30 comprimé. Ci-après, un noyau contenant un principe actif, qui est en forme d'un comprimé, est également désigné par comprimé noyau.

[0011]

Dans le présent mémoire descriptif, le "substrat
35 d'enrobage entérique" désigne une substance contenant un

polymère entérique, un lubrifiant, un plastifiant, un pigment et semblable, et signifie un substrat pour l'enrobage du noyau susmentionné contenant un principe actif.

[0012]

5 Dans le présent mémoire descriptif, le "polymère entérique" n'a pas de limite particulière et l'on peut mentionner, par exemple, un ou plusieurs genres de composants polymères sélectionnés parmi un copolymère d'acide méthacrylique, le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose (ci-
10 après désigné aussi par phtalate d'hypromellose), l'acétosuccinate d'hydroxypropylméthylcellulose (ci-après désigné aussi par succinate d'acétate d'hypromellose), l'acétophtalate de cellulose, l'acétophtalate de polyvinyle, la carboxyméthyléthylcellulose, la gomme laque et semblables.
15 Parmi ceux-ci, un ou plusieurs genres de composants polymères sélectionnés parmi un copolymère d'acide méthacrylique, le phtalate d'hypromellose, le succinate d'acétate d'hypromellose, l'acétophtalate de cellulose et l'acétophtalate de polyvinyle sont préférés. En particulier, un copolymère d'acide
20 méthacrylique est préféré, un copolymère d'acide méthacrylique constitué de 1) l'acide méthacrylique, et 2) d'un ou de plusieurs genres de monomères sélectionnés parmi le méthylacrylate, l'éthylacrylate et le méthylméthacrylate est préféré davantage, et 1) un copolymère d'acide méthacrylique
25 et d'éthylacrylate, 2) un copolymère d'acide méthacrylique et de méthylméthacrylate, ou 3) un copolymère d'acide méthacrylique, de méthylacrylate et de méthylméthacrylate est particulièrement préféré.

Bien que la quantité de polymère entérique à appliquer
30 varie en fonction de la taille, de la forme et semblable du noyau contenant le principe actif, lorsque le noyau est un comprimé, cette quantité varie généralement d'environ 4 à 8 mg/cm², de préférence d'environ 4 à 6 mg/cm², sur la base de la superficie du noyau, et en termes de résistance aux acides et
35 de propriété de désintégration.

[0013]

Dans le comprimé de la présente invention, la couche d'enrobage entérique contient de façon caractéristique du talc au moins à titre de lubrifiant. Le talc représente 40% ou
5 moins en poids des composants polymères susmentionnés. Dans le présent mémoire descriptif, sauf indication contraire, le rapport pondéral relativement aux composants polymères signifie le rapport pondéral relativement au poids des composants polymères secs. Le talc à utiliser appartient
10 préféralement à une catégorie particulière fine, spécifiquement une taille particulière moyenne (une taille particulière moyenne en volume ; taille médiane D50) de 0.1 μm -15 μm .

Lorsque le poids dépasse 40%, le talc n'est pas dispersé
15 de façon uniforme, soulevant ainsi des problèmes sur le plan de la productivité du comprimé. En outre, le talc représente préféralement environ 10% pour lui permettre de fonctionner comme lubrifiant. Du point de vue de la dispersibilité, le talc représente préféralement un rapport pondéral de 10 - 25%
20 relativement aux composants polymères susmentionnés. Une telle quantité de talc à utiliser est significativement inférieure à la quantité généralement utilisée ou recommandée dans ce domaine.

Dans la couche d'enrobage entérique, puisque le talc est
25 dispersé comme un composant insoluble, une quantité inférieure et une taille particulière inférieure réduisent la perméabilité à l'eau de la membrane, prévoyant ainsi une amélioration de la résistance aux acides. Par ailleurs, puisque le talc est à l'état de dispersion durant la
30 préparation du substrat d'enrobage entérique, l'état de dispersion d'une petite quantité et d'une petite taille particulière de talc est amélioré, empêchant la sédimentation du talc durant l'étape d'enrobage et permettant la formation d'une membrane uniforme de la couche d'enrobage entérique.

35 Par ailleurs, en plus du talc, la couche peut contenir un

autre lubrifiant. Les exemples d'un tel lubrifiant comprennent le stéarate de magnésium, le sucroester d'acide gras, le polyéthylène glycol, l'acide stéarique et semblables.

[0014]

5 Dans le comprimé de la présente invention, la couche d'enrobage entérique peut au besoin contenir un plastifiant. Dans le présent mémoire descriptif, bien que le "plastifiant" n'ait pas de limite particulière, on peut mentionner le citrate de triéthyle, le citrate d'acétyltributyle, l'ester
10 glycérolique de l'acide acétique et d'acides gras, la triacétine, le dibutylphtalate, le polysorbate 80, le polyéthylène glycol, le propylène glycol, un mélange de ces derniers, et semblables ; le citrate de triéthyle étant
15 couche d'enrobage entérique dans le comprimé de la présente invention, le plastifiant représente généralement un rapport pondéral de 5 à 70% relativement aux composants polymères susmentionnés, et les personnes ordinaires du métier peuvent déterminer le contenu en fonction du genre de polymère.
20 Lorsqu'un copolymère d'acide méthacrylique (dispersion) est utilisé, il représente préféablement un rapport pondéral d'environ 10 à 20%.

[0015]

Dans le comprimé de la présente invention, la couche
25 d'enrobage entérique peut au besoin contenir un pigment. Dans le présent mémoire descriptif, le terme "pigment" est utilisé pour désigner un colorant, un agent de coloration, une teinture et semblables, et l'on peut mentionner, par exemple,
le dioxyde de titane, l'oxyde de fer (rouge, jaune), le
30 colorant alimentaire jaune No. 5, le colorant alimentaire bleu No. 2 et semblables.

[0016]

Dans le comprimé de la présente invention, la couche d'enrobage entérique se caractérise par le fait qu'elle est
35 essentiellement dépourvue de composant alcalin. Ici, le

composant alcalin désigne, par exemple, des composants tels le bicarbonate de sodium, l'hydroxyde de sodium, le carbonate de sodium, le carbonate de magnésium et semblables ajoutés au Acryl-EZE fabriqué par Colorcon Ltd. afin d'améliorer la
5 dispersibilité du polymère.

Dans ce contexte, "essentiellement dépourvue de composant alcalin" signifie que l'on n'ajoute pas de composant alcalin ; la présence ou l'absence d'une quantité trace d'un composant alcalin, qui n'influence pas les propriétés du comprimé telles
10 la résistance aux acides, la propriété de désintégration, la propriété de dissolution du principe actif et semblables, n'est pas envisagée ici.

[0017]

Puisque le comprimé de la présente invention contient du
15 talc en un rapport prédéterminé, et préférablement une quantité appropriée d'un plastifiant, une bonne dispersibilité du polymère peut être obtenue sans utiliser de composant alcalin ; ceci étant expliqué de façon détaillée dans les exemples ci-dessous. Par ailleurs, puisque le comprimé
20 présente une meilleure résistance aux acides, c'est un meilleur comprimé à délitage entérique. Le comprimé de la présente invention qui est dépourvu d'un composant alcalin supprime la dissolution d'un principe actif du comprimé près de la plage neutre (un pH d'environ 4.5), obtenant ainsi un
25 effet supérieur en tant que comprimé à délitage entérique du fait que le principe actif se dissout pour la première fois quand à l'intérieur de l'intestin.

[0018]

Le "principe actif" dans le présent mémoire descriptif
30 désigne un composé exerçant une action pharmacologique.

Le "principe actif" dans le présent mémoire descriptif est la 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)phényl]pipérazine ou un sel de celle-ci, qui est décrite dans le WO2003/029232.

[0019]

35 La 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)phényl]pipérazine et

un sel de celle-ci peuvent être produits par le procédé décrit dans les exemples du WO2003/029232.

[0020]

A titre de sel de 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)phényl]pipérazine, on préfère un sel d'addition acide pharmacologiquement acceptable. A titre d'un tel sel, on peut utiliser, par exemple, un sel avec un acide inorganique (par exemple, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique etc.), ou
5 un sel avec un acide organique (par exemple, l'acide formique, l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide fumarique, l'acide oxalique, l'acide tartrique, l'acide maléique, l'acide citrique, l'acide succinique, l'acide malique, l'acide méthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-
10 toluènesulfonique etc.) et semblables. Parmi ceux-ci, un sel d'acide inorganique est préféré, un bromhydrate est particulièrement préféré.

[0021]

La 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)phényl]pipérazine
20 peut être isolée et purifiée par un procédé de séparation connu per se, par exemple une recristallisation, une distillation, une chromatographie et semblables.

[0022]

Lorsque la 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)phényl]
25 pipérazine est obtenue en une forme libre, elle peut être convertie en un sel de l'invention d'après un procédé connu per se ou un procédé qui lui est analogue. Au contraire, lorsqu'elle est obtenue comme un sel, elle peut être convertie en une forme libre ou un autre sel de l'invention d'après un
30 procédé connu per se ou un procédé qui lui est analogue.

[0023]

La 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)phényl]pipérazine peut être un hydrate ou un non-hydrate. Les exemples d'hydrate incluent un monohydrate, un 1.5 hydrate, un 2 hydrate et
35 semblables. Par ailleurs, la 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)

phényl]pipérazine peut également se présenter comme un solvate avec de l'éthanol et semblable.

[0024]

Le procédé de production du comprimé à délitage entérique de la présente invention est décrit ci-après.

(1) Comprimé noyau contenant un principe actif

Dans la présente invention, le comprimé noyau qui sera revêtu d'un enrobage avec un substrat d'enrobage entérique peut être obtenu en granulante et en tamisant un principe actif, un excipient et un liant, en mélangeant la poudre tamisée obtenue avec un désintégrant et un lubrifiant, et en poinçonnant le mélange. En tant qu'excipient, liant, désintégrant et lubrifiant, ceux conventionnellement utilisés pour la production de comprimés peuvent être utilisés. En plus, chaque étape de granulation, de tamisage, de mélange et de formation de comprimé peut être effectuée par des procédés conventionnellement utilisés.

[0025]

Bien que l'excipient n'ait pas de limite particulière, on peut mentionner par exemple un ou plusieurs composants sélectionnés parmi des saccharides comme le lactose, le saccharose, le mannitol et semblables, l'amidon, l'amidon partiellement prégélatinisé, la fécule de maïs, la cellulose microcristalline, le phosphate de calcium, le sulfate de calcium, le carbonate de calcium précipité, le dioxyde de silicium hydraté et semblables.

[0026]

Bien que le liant n'ait pas de limite particulière, on peut mentionner un ou plusieurs genres de composants sélectionnés parmi les oligosaccharides ou les alcools de sucre comme le saccharose, le glucose, le lactose, le maltose, le sorbitol, le mannitol et semblables, les polysaccharides comme la dextrine, l'amidon, l'alginate de sodium, la carraghénane, la gomme de guar, la gomme arabique, l'agar et semblables, les polymères naturels comme l'adragante, la

gélatine, le gluten et semblables, les dérivés de cellulose comme la méthylcellulose, l'éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et semblables, les polymères
5 synthétiques comme la polyvinylpyrrolidone, l'alcool polyvinylique, l'acétate de polyvinyle, le polyéthylène glycol, l'acide polyacrylique, l'acide polyméthacrylique etc. et semblables.

[0027]

10 Bien que le désintégrant n'ait pas de limite particulière, on peut mentionner un ou plusieurs genres de composants sélectionnés parmi la carboxyméthylcellulose calcique, le glycolate d'amidon sodique, la fécule de maïs, l'hydroxyproylamidon, l'amidon partiellement prégélatinisé,
15 l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, la croscarmellose calcique, la croscarmellose sodique, la crospovidone et semblables.

[0028]

Bien que le lubrifiant n'ait pas de limite particulière,
20 on peut mentionner ceux semblables à ceux utilisés pour la couche d'enrobage entérique susmentionnée. Les exemples de lubrifiants incluent un ou plusieurs genres de composants sélectionnés parmi le talc, le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, la silice colloïdale, l'acide stéarique,
25 le dioxyde de silicium hydraté, les cires, l'huile hydrogénée, le polyéthylène glycol, le benzoate de sodium, le stéarylfumarate de sodium et semblables.

[0029]

La taille du comprimé noyau est préférablement établie à
30 un diamètre général de 3 - 15 mm, de préférence de 5 - 8 mm.

[0030]

(2) Comprimé avec un noyau contenant un principe actif et revêtu d'un substrat d'enrobage entérique

Le substrat d'enrobage entérique à utiliser pour
35 l'enrobage est comme susmentionné. Un substrat d'enrobage

entérique peut être utilisé en dissolvant un polymère entérique et le talc dans un solvant organique ou en forme d'un latex aqueux ou d'une dispersion aqueuse. Au besoin, un plastifiant peut également être utilisé. En outre, on peut
5 appliquer un enrobage sec consistant à pulvériser directement une poudre mixte d'un polymère et de talc et à pulvériser simultanément un plastifiant.

[0031]

La quantité de substrat d'enrobage entérique à appliquer
10 est établie à environ 4 - 8 mg/cm², de préférence à environ 4 - 6 mg/cm², en tant que quantité de polymère entérique à appliquer, sur la base de la superficie du comprimé noyau.

[0032]

L'appareil d'enrobage peut être un dispositif
15 conventionnel connu. Par exemple, pour l'enrobage par pulvérisation, on peut utiliser un appareil d'enrobage à bac, un appareil d'enrobage à tambour, un appareil d'enrobage à lit fluidisé ou un appareil d'enrobage à lit fluidisé agitateur. A titre de dispositif de pulvérisation à attacher à de tels
20 appareils, on peut utiliser une pulvérisation à air, une pulvérisation sans air, une pulvérisation de liquide et semblables. Pour le type sec, on peut mentionner par exemple un appareil d'enrobage fluidisé centrifuge, un appareil d'enrobage à bac, un appareil d'enrobage à lit fluidisé, un
25 appareil d'enrobage à lit fluidisé rotatif-centrifuge et semblables.

[0033]

Le substrat d'enrobage entérique susmentionné et un appareil d'enrobage sont combinés pour exécuter un enrobage
30 entérique d'un comprimé noyau contenant un principe actif. A la fin de l'opération d'enrobage, un séchage par un procédé conventionnel, un traitement thermique, une opération de polissage, une dragéification, un enrobage avec une autre base d'enrobage et semblables peuvent être exécutés.

35 [0034]

Au besoin, une couche d'enrobage intermédiaire peut être aménagée pour bloquer tout contact direct entre le principe actif et un polymère entérique. Une telle couche d'enrobage intermédiaire peut comprendre plusieurs couches.

5 Les exemples de substance d'enrobage pour une couche d'enrobage intermédiaire incluent des substrats polymères comme l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose (hypromellose, par exemple TC-5 etc.), la polyvinylpyrrolidone,
10 l'alcool polyvinylique, la méthylcellulose, l'hydroxyéthylméthylcellulose et semblables mélangés avec le saccharose [saccharose purifié (pulvérisé (sucre en poudre) ou non) etc.], des sucres d'amidon comme la fécule de maïs et semblable, des saccharides comme le lactose, le miel et
15 l'alcool de sucre (le D-mannitol, l'érythritol etc.) et semblable selon les besoins, et semblables. Une couche d'enrobage intermédiaire peut en plus contenir, au besoin, un excipient (par exemple, un agent bloquant la lumière (le dioxyde de titane etc.), un agent antistatique (le dioxyde de
20 titane, le talc etc.) et un liant (le polyéthylène glycol etc.) etc.), qui sont ajoutés selon les besoins pour la formation des comprimés ci-dessous.

La quantité de couche d'enrobage intermédiaire à appliquer est généralement environ 0.02 partie en poids -
25 environ 0.10 partie en poids, de préférence environ 0.02 partie en poids - environ 0.05 partie en poids, pour 1 partie en poids du comprimé noyau contenant le principe actif. L'enrobage peut être exécuté par un procédé conventionnel. Par exemple, il est préférable de diluer les composants de la
30 couche d'enrobage intermédiaire avec de l'eau purifiée etc. (solution d'enrobage de couche intermédiaire) et de pulvériser la solution comme un liquide. Dans ce cas, un liant comme l'hydroxypropylcellulose et semblable est préférablement pulvérisé avec la solution. Par la suite, la couche d'enrobage
35 intermédiaire peut être revêtue avec le substrat d'enrobage

entérique.

[0035]

La performance entérique des comprimés à délitage entérique ainsi produits peut être évaluée, par exemple, en vérifiant la présence ou l'absence de dissolution d'un principe actif dans le premier fluide au cours de l'essai de désintégration défini dans la pharmacopée japonaise ou d'un tampon à environ pH 4.5, en évaluant la quantité d'une telle solution d'essai acide infiltrée dans le comprimé, et en mesurant le temps de désintégration du comprimé dans un tampon neutre représenté par le 2nd fluide au cours de l'essai de désintégration défini dans la pharmacopée japonaise.

[0036]

La teneur du comprimé à délitage entérique de la présente invention en principe actif varie d'environ 1 - 30 mg, de préférence de 5 - 20 mg, par comprimé.

[0037]

La présente invention est expliquée de façon détaillée ci-après en référence aux exemples, à l'exemple comparatif et à l'exemple expérimental, qui ne sont pas restrictifs. Divers additifs utilisés dans les exemples de référence, les exemples, l'exemple comparatif et l'exemple expérimental sont des produits compatibles de la pharmacopée japonaise, 15^{ème} édition, ou des Excipients Pharmaceutiques Japonais 2003.

Le bromhydrate de la 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)phényl]pipérazine utilisé dans les exemples, les exemples comparatifs et les exemples expérimentaux est adéquatement produit d'après le procédé décrit dans les exemples du WO2003/029232 et semblable. En outre, à titre de copolymère d'acide méthacrylique (dispersion), Eudragit (marque de commerce déposée, L30D-55, fabriqué par Evonic Industries AG) est utilisé. Eudragit L30D-55 est une dispersion d'un copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (concentration du contenu solide 30%), et contient polysorbate

80 et le laurylsulfate de sodium. Le rapport de contenu solide dans la composition est le suivant : copolymère d'acide méthacrylique (97 wt%) : polysorbate 80 (2.3 wt%) : laurylsulfate de sodium (0.7 wt%).

5 **Exemples**

[0038]

Préparation d'un substrat d'enrobage entérique 1 (solution de pelliculage entérique 1 : talc 25 wt%)

La composition est illustrée dans le Tableau 1. Un
10 substrat d'enrobage entérique 1 (671.8 g, concentration du contenu solide : 15 wt%) est préparé.

Pour la préparation, le dioxyde de titane, l'oxyde de fer rouge et l'oxyde de fer jaune, qui sont faiblement dispersibles, sont soumis à un disperseur capable d'appliquer
15 un fort cisaillement (vitesse de rotation d'environ 10000 rpm), et le reste des composants sont soumis à un agitateur (environ 300 - 500 rpm) pour une préparation séparée. Finalement, les ingrédients sont mélangés pour produire une solution d'enrobage (la même dans les exemples suivants). Durant
20 l'enrobage, la solution d'enrobage est pulvérisée en agitant dans un agitateur (environ 300-500 rpm) pour éviter la coagulation et la sédimentation des composants solides.

[0039]

[Tableau 1]

25 <Composition du substrat d'enrobage entérique 1>

| | | |
|----|---|-----------------------------|
| | copolymère d'acide méthacrylique (dispersion) | 18.67 mg |
| | | (composant solide 5.601 mg) |
| | talc | 1.4 mg |
| | citrate de triéthyle | 0.56 mg |
| 30 | dioxyde de titane | 0.7 mg |
| | oxyde de fer rouge | 0.07 mg |
| | oxyde de fer jaune | 0.07 mg |
| | eau purifiée | 34.5 mg |
| | Total (contenu solide) | 55.97 (8.401) mg |

35 [0040]



On n'observe pas de sédiment de talc dans le substrat d'enrobage entérique 1 obtenu, alors qu'une bonne dispersion est confirmée visuellement.

[0041]

5 Préparation d'un substrat d'enrobage entérique 2 (solution de pelliculage entérique 2 : talc 25 wt%)

La composition est illustrée dans le Tableau 2. Un substrat d'enrobage entérique 2 (3000.0 g, concentration du contenu solide : 15 wt%) est préparé. Pour la préparation, le
10 dioxyde de titane, l'oxyde de fer rouge et l'oxyde de fer jaune, qui sont faiblement dispersibles, sont soumis à un disperseur capable d'appliquer un fort cisaillement (vitesse de rotation d'environ 10000 rpm), et le reste des composants est soumis à un agitateur (environ 300 - 500 rpm) pour une
15 préparation séparée. Finalement, les ingrédients sont mélangés pour produire une solution d'enrobage (la même dans les exemples suivants). Durant l'enrobage, la solution d'enrobage est pulvérisée en agitant dans un agitateur (environ 300-500 rpm) pour éviter la coagulation et la sédimentation des
20 composants solides.

[0042]

[Tableau 2]

<Composition du substrat d'enrobage entérique 2>

| | | |
|----|---|---------------------------|
| | copolymère d'acide méthacrylique (dispersion) | 20.0 mg |
| 25 | | (composant solide 6.0 mg) |
| | talc | 1.5 mg |
| | citrate de triéthyle | 0.6 mg |
| | dioxyde de titane | 0.75 mg |
| | oxyde de fer rouge | 0.075 mg |
| 30 | oxyde de fer jaune | 0.075 mg |
| | eau purifiée | 37.0 mg |
| | Total (contenu solide) | 60.0 (9.0) mg |

[0043]

On n'observe pas de sédiment de talc dans le substrat
35 d'enrobage entérique 2 obtenu, alors qu'une bonne dispersion

est confirmée visuellement.

[0044]

Préparation d'un substrat d'enrobage entérique 3 (solution de pelliculage entérique 3 : talc 40 wt%)

5 La composition est illustrée dans le Tableau 3. Un substrat d'enrobage entérique 3 (988.5 g, concentration du contenu solide : 15 wt%) est préparé. Pour la préparation, le dioxyde de titane, l'oxyde de fer rouge et l'oxyde de fer jaune, qui sont faiblement dispersibles, sont soumis à un
 10 disperseur capable d'appliquer un fort cisaillement (vitesse de rotation d'environ 10000 rpm), et le reste des composants est soumis à un agitateur (environ 500 rpm) pour une préparation séparée. Finalement, les ingrédients sont mélangés pour produire une solution d'enrobage (la même dans les
 15 exemples suivants). Durant l'enrobage, la solution d'enrobage est pulvérisée en agitant dans un agitateur (environ 300-500 rpm) pour éviter la coagulation et la sédimentation des composants solides.

[0045]

20 [Tableau 3]

<Composition du substrat d'enrobage entérique 3>

| | | |
|----|---|---------------------------|
| | copolymère d'acide méthacrylique (dispersion) | 20.00 mg |
| | | (composant solide 6.0 mg) |
| | talc | 2.4 mg |
| 25 | citrate de triéthyle | 0.6 mg |
| | dioxyde de titane | 0.75 mg |
| | oxyde de fer rouge | 0.075 mg |
| | oxyde de fer jaune | 0.075 mg |
| | eau purifiée | 42 mg |
| 30 | Total (contenu solide) | 65.9 (9.9) mg |

[0046]

On n'observe pas de sédiment de talc dans le substrat d'enrobage entérique 3 obtenu, et l'aspect pratique de la dispersibilité est visuellement confirmé.

35 [0047]

Production d'un comprimé noyau de bromhydrate de 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)phényl]pipérazine (ci-après désigné en abrégé par "composé A")

(Production d'un comprimé noyau de 5 mg)

5 Un comprimé noyau contenant le composé A est produit comme suit selon le rapport de composition illustré dans le Tableau 4.

En particulier, le composé A (235.1 g, contenu modifié), le mannitol (4094.0 g, poids modifié) et la cellulose
 10 microcristalline (555.0 g) sont placés dans un sécheur granulateur à lit fluidisé (FD-5S, fabriqué par POWREX), préchauffés et mélangés. Une solution aqueuse (2776.0 g) d'hydroxypropylcellulose (166.4 g) est pulvérisée pour produire une poudre granulée. La poudre granulée obtenue
 15 (4505.0 g) est tamisée à travers un Power Mill (P-3, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) pour produire une poudre tamisée. La poudre tamisée (4095.0 g), la cellulose microcristalline (225.0 g), le glycolate d'amidon sodique (135.2 g) et le stéarate de magnésium (45.065 g) sont placés
 20 dans un mélangeur culbuteur (TM-15S, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) et mélangés pour produire une poudre mixte. La poudre mixte est façonnée en comprimés dans une machine à comprimer rotative (AQUA0512SS2AI, fabriquée par KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) à l'aide d'un poinçon (150 mg par comprimé, 7
 25 mmφ) pour produire un comprimé noyau (5 mg).

[0048]

[Tableau 4]

<Composition du comprimé noyau de 5 mg contenant le composé A>

| | | |
|----|----------------------------|------------|
| | composé A | 6.355 mg |
| 30 | mannitol | 110.645 mg |
| | cellulose microcristalline | 22.5 mg |
| | hydroxypropylcellulose | 4.5 mg |
| | glycolate d'amidon sodique | 4.5 mg |
| | stéarate de magnésium | 1.5 mg |
| 35 | Total | 150 mg |

[0049]

(Production d'un comprimé noyau de 10 mg)

Un comprimé noyau contenant le composé A est produit
comme suit selon le rapport de composition illustré dans le
5 Tableau 5.

En particulier, le composé A (6158 g, contenu modifié),
le mannitol (50590 g, poids modifié) et la cellulose
microcristalline (7275 g) sont placés dans un sécheur
granulateur à lit fluidisé (FD-WSG-60, fabriqué par POWREX),
10 préchauffés et mélangés. Une solution aqueuse (36397 g)
d'hydroxypropylcellulose (2483 g, charge accrue) dans de l'eau
purifiée (38.89 L, charge accrue) est pulvérisée pour produire
une poudre granulée. La poudre granulée obtenue (63200 g) est
tamisée à travers un Power Mill (P-7S, fabriqué par SHOWA
15 KAGAKU KIKAI CO., LTD.) pour produire une poudre tamisée. La
poudre tamisée (62240 g), la cellulose microcristalline (3420
g), le glycolate d'amidon sodique (2052 g) et le stéarate de
magnésium (684 g) sont placés dans un mélangeur culbuteur (TM-
400S, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) et mélangés
20 pour produire une poudre mixte. La poudre mixte est façonnée
en comprimés dans une machine à comprimer rotative
(AQUA0836SS2JII, fabriquée par KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) à
l'aide d'un poinçon (150 mg par comprimé, 7 mmφ) pour produire
un comprimé noyau (10 mg).

25 [0050]

[Tableau 5]

<Composition du comprimé noyau de 10 mg contenant le composé
A>

| | | |
|----|----------------------------|-----------|
| | composé A | 12.71 mg |
| 30 | mannitol | 104.29 mg |
| | cellulose microcristalline | 22.5 mg |
| | hydroxypropylcellulose | 4.5 mg |
| | glycolate d'amidon sodique | 4.5 mg |
| | stéarate de magnésium | 1.5 mg |
| 35 | Total | 150 mg |



[0051]

(Production d'un comprimé noyau de 15 mg)

Un comprimé noyau contenant le composé A est produit comme suit selon le rapport de composition illustré dans le
5 Tableau 6.

En particulier, le composé A (704.7 g, contenu modifié), le mannitol (3624 g, poids modifié) et la cellulose microcristalline (555.0 g) sont placés dans un sécheur granulateur à lit fluidisé (FD-5S, fabriqué par POWREX),
10 préchauffés et mélangés. Une solution aqueuse (2776 g) d'hydroxypropylcellulose (166.6 g) est pulvérisée pour produire une poudre granulée. La poudre granulée obtenue (4505.3 g) est tamisée à travers un Power Mill (P-3, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) pour produire une poudre
15 tamisée. La poudre tamisée (4095.0 g), la cellulose microcristalline (224.9 g), le glycolate d'amidon sodique (135.0 g) et le stéarate de magnésium (45.059 g) sont placés dans un mélangeur culbuteur (TM-15S, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) et mélangés pour produire une poudre mixte.
20 La poudre mixte est façonnée en comprimés dans une machine à comprimer rotative (AQUA0512SS2AI, fabriqué par KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) à l'aide d'un poinçon (150 mg par comprimé, 7 mmφ) pour produire un comprimé noyau (15 mg).

[0052]

25 [Tableau 6]

<Composition du comprimé noyau de 15 mg contenant le composé A>

| | | |
|----|----------------------------|-----------|
| | composé A | 19.065 mg |
| | mannitol | 97.935 mg |
| 30 | cellulose microcristalline | 22.5 mg |
| | hydroxypropylcellulose | 4.5 mg |
| | glycolate d'amidon sodique | 4.5 mg |
| | stéarate de magnésium | 1.5 mg |
| | Total | 150 mg |

35 [0053]

(Production d'un comprimé noyau de 20 mg)

Un comprimé noyau contenant le composé A est produit comme suit selon le rapport de composition illustré dans le Tableau 7.

5 En particulier, le composé A (12370 g, contenu modifié), le mannitol (44380 g, poids modifié) et la cellulose microcristalline (7275 g) sont placés dans un sécheur granulateur à lit fluidisé (FD-WSG-60, fabriqué par POWREX), préchauffés et mélangés. Une solution aqueuse (36405 g)

10 d'hydroxypropylcellulose (2483 g, charge accrue) dans de l'eau purifiée (38.89 L, charge accrue) est pulvérisée pour produire une poudre granulée. La poudre granulée obtenue (63200 g) est tamisée à travers un Power Mill (P-7S, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) pour produire une poudre tamisée. La

15 poudre tamisée (62240 g), la cellulose microcristalline (3420 g), le glycolate d'amidon sodique (2052 g) et le stéarate de magnésium (684 g) sont placés dans un mélangeur culbuteur (TM-400S, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) et mélangés pour produire une poudre mixte. La poudre mixte est façonnée

20 en comprimés dans une machine à comprimer rotative (AQUA0836SS2JII, fabriqué par KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) à l'aide d'un poinçon (150 mg par comprimé, 7 mmφ) pour produire un comprimé noyau (20 mg).

[0054]

25 [Tableau 7]

<Composition du comprimé noyau de 20 mg contenant le composé A>

| | | |
|----|----------------------------|----------|
| | composé A | 25.42 mg |
| | mannitol | 91.58 mg |
| 30 | cellulose microcristalline | 22.5 mg |
| | hydroxypropylcellulose | 4.5 mg |
| | glycolate d'amidon sodique | 4.5 mg |
| | stéarate de magnésium | 1.5 mg |
| | Total | 150 mg |

35 [0055]

Exemple 1 : Production d'un comprimé à délitage entérique
(comprimé de 10 mg) de composé A

Un comprimé noyau de 10 mg (1000.0 g) contenant le
composé A est placé dans une machine de pelliculage (HC-LABO30,
5 fabriquée par Freund Corporation), et un substrat d'enrobage
entérique 2 (350.0 g) est pulvérisé pour produire un comprimé
à délitage entérique (environ 156.9 mg par comprimé, environ
4.0 mg/cm² d'enrobage).

[0056]

10 Exemple 2 : Production d'un comprimé à délitage entérique
(comprimé de 10 mg) de composé A

Un comprimé noyau de 10 mg (1000.0 g) contenant le
composé A est placé dans une machine de pelliculage (HC-LABO30,
fabriquée par Freund Corporation), et un substrat d'enrobage
15 entérique 2 (428.1 g) est pulvérisé pour produire un comprimé
à délitage entérique (environ 158.4 mg par comprimé, environ
4.8 mg/cm² d'enrobage).

[0057]

Exemple 3 : Production d'un comprimé à délitage entérique
20 (comprimé de 10 mg) de composé A

Un comprimé noyau de 10 mg (1000.0 g) contenant le
composé A est placé dans une machine de pelliculage (HC-LABO30,
fabriquée par Freund Corporation), et un substrat d'enrobage
entérique 2 (479.0 g) est pulvérisé pour produire un comprimé
25 à délitage entérique (environ 160.1 mg par comprimé, environ
5.6 mg/cm² d'enrobage).

[0058]

Exemple 4 : Production d'un comprimé à délitage entérique
(comprimé de 5 mg) de composé A

30 Un comprimé noyau de 5 mg (3000.2 g) contenant le composé
A est placé dans une machine de pelliculage (DRC-500,
fabriquée par POWREX), et un substrat d'enrobage entérique 2
(1233.0 g) est pulvérisé pour produire un comprimé à délitage
entérique (environ 159.1 mg par comprimé, environ 4.8 mg/cm²
35 d'enrobage).

[0059]

Exemple 5 : Production d'un comprimé à délitage entérique (comprimé de 15 mg) de composé A

Un comprimé noyau de 15 mg (3000.0 g) contenant le composé A est placé dans une machine de pelliculage (DRC-500, fabriquée par POWREX), et un substrat d'enrobage entérique (1230.0 g) est pulvérisé pour produire un comprimé à délitage entérique (environ 158.5 mg par comprimé, environ 4.8 mg/cm² d'enrobage).

10 [0060]

Exemple 6 : Production d'un comprimé à délitage entérique (comprimé de 20 mg) de composé A

Un comprimé noyau de 20 mg (3000.1 g) contenant le composé A est placé dans une machine de pelliculage (DRC-500, fabriquée par POWREX), et un substrat d'enrobage entérique (1312.5 g) est pulvérisé pour produire un comprimé à délitage entérique (environ 159.1 mg par comprimé, environ 4.8 mg/cm² d'enrobage).

[0061]

20 Exemple 7 : Production d'un comprimé à délitage entérique (comprimé de 20 mg) de composé A

Un comprimé noyau de 20 mg (3301.4 g) contenant le composé A est placé dans une machine de pelliculage (DRC-500, fabriquée par POWREX), et une solution d'enrobage d'une couche intermédiaire affichant le rapport de composition donné dans le Tableau 8 (1630.0 g) est pulvérisée pour produire un comprimé revêtu d'une couche intermédiaire (environ 155.6 mg par comprimé).

[0062]

30 [Tableau 8]

<Composition d'une solution d'enrobage d'une couche intermédiaire>

| | |
|---------------|--------|
| hypromellose | 4.5 mg |
| macrogol 6000 | 0.9 mg |
| 35 talc | 0.6 mg |



| | |
|------------------------|---------------|
| eau purifiée | 54 mg |
| Total (contenu solide) | 60.0 (6.0) mg |

[0063]

Ensuite, le comprimé revêtu d'une couche intermédiaire
 5 obtenu (3000.8 g) est placé dans une machine de pelliculage
 (DRC-500, fabriquée par POWREX), et un substrat d'enrobage
 entérique 2 (1200.0 g) est pulvérisé pour produire un comprimé
 à délitage entérique (environ 164.9 mg par comprimé, environ
 4.8 mg/cm² d'enrobage).

10 [0064]

Exemple Expérimental

La résistance aux acides et la propriété de
 désintégration des comprimés à délitage entérique obtenus dans
 les exemples 1 - 7 sont examinées par le procédé de l'essai de
 15 désintégration de la pharmacopée japonaise. Moyennant une
 solution d'essai de résistance aux acides (acide chlorhydrique
 0.1N ou tampon acide acétique pH 4.5), l'essai est effectué
 pendant 120 min et le captage d'acides est mesuré. Par la
 suite, le temps de désintégration est mesuré en utilisant une
 20 solution d'essai de désintégration (tampon acide phosphorique
 pH 6.8). Le captage d'acides est un procédé d'évaluation de la
 résistance aux acides des comprimés à délitage entérique.
 Lorsque la valeur ne dépasse pas 10%, le comprimé n'affiche
 pas de gonflement prononcé etc. D'où, un indice est de juger
 25 la présence d'une résistance suffisante aux acides. Le captage
 d'acides est calculé à partir de la formule suivante.

$$\text{Captage d'acides (\%)} = (\text{poids du comprimé après l'essai} - \text{poids du comprimé avant l'essai}) / \text{poids du comprimé avant l'essai} \times 100$$

30 Le captage d'acides et le temps de désintégration des
 comprimés à délitage entérique obtenus dans les exemples 1 - 7
 sont illustrés dans les Tableaux 9 - 12.

[0065]

[Tableau 9]

35 Résultats de la solution d'essai de résistance aux acides



(acide chlorhydrique 0.1N) et de la solution d'essai de désintégration (tampon acide phosphorique pH 6.8) (n=3)

| Critère | Ex. 1 | Ex. 2 | Ex. 3 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|
| Captage d'acides (%) | 5.4 | 6.4 | 7.9 |
| Temps de désintégration (min) | 5.3 | 4.4 | 3.8 |

[0066]

5 [Tableau 10]

Résultats de la solution d'essai de résistance aux acides (tampon acide acétique pH 4.5) et de la solution d'essai de désintégration (tampon acide phosphorique pH 6.8) (n=3)

| Critère | Ex. 1 | Ex. 2 | Ex. 3 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|
| Captage d'acides (%) | 7.2 | 9.1 | 10.7 |
| Temps de désintégration (min) | 9.7 | 6.0 | 5.3 |

10 [0067]

[Tableau 11]

Résultats de la solution d'essai de résistance aux acides (acide chlorhydrique 0.1N) et de la solution d'essai de désintégration (tampon acide phosphorique pH 6.8) (n=6)

| Critère | Ex. 4 | Ex. 5 | Ex. 6 | Ex. 7 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Captage d'acides (%) | 5.3 | 5.1 | 4.2 | 4.6 |
| Temps de désintégration (min) | 7.2 | 7.1 | 11.5 | 7.4 |

15

[0068]

[Tableau 12]

Résultats de la solution d'essai de résistance aux acides (tampon acide acétique pH 4.5) et de la solution d'essai de désintégration (tampon acide phosphorique pH 6.8) (n=6)

| Critère | Ex. 4 | Ex. 5 | Ex. 6 | Ex. 7 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Captage d'acides (%) | 9.2 | 7.3 | 5.6 | 6.0 |
| Temps de désintégration (min) | 8.4 | 8.3 | 10.5 | 8.1 |

[0069]

Exemple Comparatif

Préparation d'un substrat d'enrobage entérique 4 (solution de pelliculage entérique 4 : talc 50 wt%)

5 La composition est illustrée dans le Tableau 13. Un substrat d'enrobage entérique 4 (641.0 g, concentration de contenu solide : 25 wt%) est préparé.

[0070]

[Tableau 13]

10 <Composition du substrat d'enrobage entérique 4>

| | | |
|----|---|-----------------------------|
| | copolymère d'acide méthacrylique (dispersion) | 18.67 mg |
| | | (composant solide 5.601 mg) |
| | talc | 2.8 mg |
| | citrate de triéthyle | 0.56 mg |
| 15 | dioxyde de titane | 0.9 mg |
| | oxyde de fer rouge | 0.07 mg |
| | oxyde de fer jaune | 0.07 mg |
| | eau purifiée | 17 mg |
| | total (contenu solide) | 40.07 (10.001) mg |

20

[0071]

On constate visuellement que le substrat d'enrobage entérique 4 obtenu est insuffisant dans la dispersion de talc, et le sédiment est remarquable.

25 Dans les substrats d'enrobage entérique 1 et 2 avec la quantité de talc (quantité de talc par rapport aux composants polymères) de 25 wt%, on ne confirme pas la présence d'un sédiment de talc mais une bonne dispersion est visuellement confirmée. En plus, dans le substrat d'enrobage entérique 3
30 avec 40 wt%, une dispersibilité pratique est confirmée. Pour cette raison, on confirme qu'une quantité réduite de talc produit une bonne dispersibilité du talc et une productibilité améliorée.

[0072]

35 Le comprimé noyau des comprimés à délitage entérique

représenté par les exemples susmentionnés est utile à titre de "comprimé à désintégration rapide". Le "comprimé à désintégration rapide" peut être pelliculé. Des formulations spécifiques sont expliquées ci-après dans les exemples de 5 référence.

[0073]

Exemple de référence 1 : Production d'un comprimé à désintégration rapide (comprimé de 5 mg) de composé A

Un comprimé noyau contenant le composé A est produit 10 comme suit au taux de composition illustré dans le Tableau 14.

En particulier, le composé A (3076 g, contenu modifié), le mannitol (53670 g, poids modifié) et la cellulose microcristalline (7275 g) sont placés dans un sécheur-granulateur à lit fluidisé (FD-WSG-60, fabriqué par POWREX), 15 préchauffés et mélangés. Une solution aqueuse (36410 g) d'hydroxypropylcellulose (2483 g, chargée en quantité élevée) dans de l'eau distillée (38.89 L, chargée en quantité élevée) est pulvérisée pour produire une poudre granulée. La poudre granulée obtenue (63200 g) est tamisée à travers un Power Mill 20 (P-7S, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) pour produire une poudre tamisée. La poudre tamisée (62240 g), la cellulose microcristalline (3420 g), le glycolate d'amidon sodique (2052 g) et le stéarate de magnésium (684 g) sont placés dans un mélangeur culbuteur (TM-400S, fabriqué par 25 SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) et mélangés pour produire une poudre mixte. La poudre mixte est façonnée en comprimés dans une machine à comprimer rotative (AQUA0836SS2JII, fabriquée par KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) à l'aide d'un poinçon (150 mg par comprimé, 7 mmφ) pour produire un comprimé noyau.

30 [0074]

{Tableau 14}

<Composition du comprimé noyau contenant le composé A>

| | |
|-------------------------------|------------|
| composé A | 6.355 mg |
| mannitol | 110.645 mg |
| 35 cellulose microcristalline | 22.5 mg |

| | |
|----------------------------|--------|
| hydroxypropylcellulose | 4.5 mg |
| glycolate d'amidon sodique | 4.5 mg |
| stéarate de magnésium | 1.5 mg |
| Total | 150 mg |

5 [0075]

Les comprimés noyaux obtenus (61500 g) sont placés dans une machine de pelliculage (DRC-1200DS, fabriquée par POWREX), et une solution d'enrobage (30497 g) au taux de composition illustré dans le Tableau 15 est pulvérisée pour produire des
10 comprimés à désintégration rapide (environ 156.1 mg par comprimé).

[0076]

[Tableau 15]

<Composition de la solution d'enrobage>

| | |
|------------------------|-------------|
| 15 hypromellose | 4.5 mg |
| macrogol 6000 | 1 mg |
| dioxyde de titane | 0.5 mg |
| oxyde de fer rouge | 0.033 mg |
| oxyde de fer jaune | 0.067 mg |
| 20 eau purifiée | 54.9 mg |
| total (contenu solide) | 61 (6.1) mg |

[0077]

Exemple de référence 2 : Production d'un comprimé à désintégration rapide (comprimé de 10 mg) de composé A

25 Un comprimé noyau contenant le composé A est produit comme suit au taux de composition illustré dans le Tableau 16.

En particulier, le composé A (6152 g, contenu modifié), le mannitol (50590 g, poids modifié) et la cellulose microcristalline (7275 g) sont placés dans un sécheur-
30 granulateur à lit fluidisé (FD-WSG-60, fabriqué par POWREX), préchauffés et mélangés. Une solution aqueuse (36409 g) d'hydroxypropylcellulose (2483 g, chargée en quantité élevée) dans de l'eau distillée (38.89 L, chargée en quantité élevée) est pulvérisée pour produire une poudre granulée. La poudre
35 granulée obtenue (63200 g) est tamisée à travers un Power Mill

(P-7S, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) pour produire une poudre tamisée. La poudre tamisée (62240 g), la cellulose microcristalline (3420 g), le glycolate d'amidon sodique (2052 g) et le stéarate de magnésium (684 g) sont placés dans un mélangeur culbuteur (TM-400S, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) et mélangés pour produire une poudre mixte. La poudre mixte est façonnée en comprimés dans une machine à comprimer rotative (AQUA0836SS2JII, fabriqué par KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) à l'aide d'un poinçon (150 mg par comprimé, 7 mmφ) pour produire un comprimé noyau.

[0078]

[Tableau 16]

<Composition du comprimé noyau contenant le composé A>

| | | |
|----|----------------------------|-----------|
| | composé A | 12.71 mg |
| 15 | mannitol | 104.29 mg |
| | cellulose microcristalline | 22.5 mg |
| | hydroxypropylcellulose | 4.5 mg |
| | glycolate d'amidon sodique | 4.5 mg |
| | stéarate de magnésium | 1.5 mg |
| 20 | Total | 150 mg |

[0079]

Les comprimés noyaux obtenus (61500 g) sont placés dans une machine de pelliculage (DRC-1200DS, fabriquée par POWREX), et une solution d'enrobage (32077 g) au taux de composition illustré dans le Tableau 15 est pulvérisée pour produire des comprimés à désintégration rapide (environ 156.1 mg par comprimé).

[0080]

Exemple de Référence 3: Production d'un comprimé à désintégration rapide (comprimé de 20 mg) de composé A

Un comprimé noyau contenant le composé A est produit comme suit au taux de composition illustré dans le Tableau 17.

En particulier, le composé A (12310 g, contenu modifié), le mannitol (44440 g, poids modifié) et la cellulose microcristalline (7275 g) sont placés dans un sécheur-

granulateur à lit fluidisé (FD-WSG-60, fabriqué par POWREX), préchauffés et mélangés. Une solution aqueuse (36479 g) d'hydroxypropylcellulose (2483 g, chargée en quantité élevée) dans de l'eau distillée (38.89 L, chargée en quantité élevée) est pulvérisée pour produire une poudre granulée. La poudre granulée obtenue (63200 g) est tamisée à travers un Power Mill (P-7S, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) pour produire une poudre tamisée. La poudre tamisée (62240 g), la cellulose microcristalline (3420 g), le glycolate d'amidon sodique (2052 g) et le stéarate de magnésium (684 g) sont placés dans un mélangeur culbuteur (TM-400S, fabriqué par SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) et mélangés pour produire une poudre mixte. La poudre mixte est façonnée en comprimés dans une machine à comprimer rotative (AQUA0836SS2JII, fabriqué par KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) à l'aide d'un poinçon (150 mg par comprimé, 7 mmφ) pour produire un comprimé noyau.

[0081]

[Tableau 17]

<Composition du comprimé noyau contenant le composé A>

| | | |
|----|----------------------------|----------|
| 20 | composé A | 25.42 mg |
| | mannitol | 91.58 mg |
| | cellulose microcristalline | 22.5 mg |
| | hydroxypropylcellulose | 4.5 mg |
| | glycolate d'amidon sodique | 4.5 mg |
| 25 | stéarate de magnésium | 1.5 mg |
| | Total | 150 mg |

[0082]

Les comprimés noyaux obtenus (61500 g) sont placés dans une machine de pelliculage (DRC-1200DS, fabriquée par POWREX), et une solution d'enrobage (32077 g) au taux de composition illustré dans le Tableau 15 est pulvérisée pour produire des comprimés à désintégration rapide (environ 156.1 mg par comprimé).

35

1

Applicabilité industrielle

[0083]

En utilisant le comprimé à délitage entérique de la présente invention, l'infiltration du suc gastrique dans un comprimé peut être prévenue grâce à une résistance améliorée du comprimé aux acides, qui à son tour supprime la gélification du comprimé et permet une désintégration rapide du comprimé une fois dans l'intestin et la dissolution du principe actif. Par conséquent, la biodisponibilité du principe actif est améliorée.

[0084]

Bien que certains modes de réalisation de la présente invention soient décrits en détail ci-dessus, il est toutefois possible aux personnes ordinaires du métier d'introduire aux modes de réalisation particuliers illustrés maints changements et modifications sans se départir essentiellement du contenu et des avantages de la présente invention. De tels changements et modifications sont couverts par l'esprit et la portée de la présente invention telle établie dans les revendications annexées.

[0085]

Cette demande se fonde sur la demande de brevet No. 2010-105666 déposée au Japon, dont le contenu est incorporé en entier dans la présente.

25

Revendications

[Revendication 1] Un comprimé à délitage intestinal comprenant
1) un comprimé noyau contenant la 1-[2-(2,4-diméthylphényl
5 sulfanyl)phényl]pipérazine ou un sel de celle-ci, et
2) une couche d'enrobage entérique comprenant a) un ou
plusieurs genres de composants polymères sélectionnés parmi
un copolymère d'acide méthacrylique, un phtalate
d'hypermellose, un succinate d'acétate d'hypermellose, un
10 acétophtalate de cellulose et un acétophtalate de
polyvinyle, et b) du talc constituant 40% ou moins en poids
dudit composant polymère (ou composants polymères), et c)
essentiellement pas de composant alcalin.

15 [Revendication 2] Le comprimé à délitage intestinal de la
revendication 1, où le composant polymère est un copolymère
d'acide méthacrylique constitué de
1) l'acide méthacrylique, et
2) d'un ou de plusieurs genres de monomères sélectionnés parmi
20 l'acrylate de méthyle, l'acrylate d'éthyle et le méthacrylate
de méthyle.

[Revendication 3] Le comprimé à délitage intestinal de la
revendication 2, où le copolymère d'acide méthacrylique est
25 1) un copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle,
2) un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de
méthyle, ou
3) un copolymère d'acide méthacrylique, d'acrylate de méthyle
et de méthacrylate de méthyle.

30 [Revendication 4] Le comprimé à délitage intestinal de la
revendication 1, où le contenu de talc représente 10 à 25 wt%
du composant polymère.

35 [Revendication 5] Le comprimé à délitage intestinal de la
revendication 1, où la couche de composant à délitage

intestinal comprend aussi un plastifiant.

[Revendication 6] Le comprimé à délitage intestinal de la revendication 1, où le poids du composant polymère sur la surface superficielle du comprimé noyau est 4 à 6 mg/cm².