

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 881 350**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **05 01056**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 31/554 (2006.01), A 61 K 9/32, A 61 P 25/24

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 02.02.05.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 04.08.06 Bulletin 06/31.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *MERCK GENERIQUES Société en commandite simple — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : GARCIA GILLES et BESSE LAURENCE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : GERMAIN ET MAUREAU.

⑤4 NOUVELLE FORME GALENIQUE ORALE DE LA TIANEPTINE.

⑤7 La présente invention concerne une forme galénique orale comprenant au moins la tianeptine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'un comprimé pelliculé, comportant un noyau et un pelliculage.

Selon l'invention le pelliculage est composé d'un mélange de produits filmogènes comprenant une association de polymères d'au moins un polymère hydrophile et d'au moins un polymère hydrophobe et représente de 1 à 10 % en poids du poids total du comprimé.

La présente invention concerne également le procédé de fabrication d'un comprimé tel que précédemment décrit.

FR 2 881 350 - A1



La présente invention concerne la mise au point de formes pharmaceutiques administrables par voie orale à base du principe actif tianeptine et plus particulièrement les compositions pharmaceutiques permettant la fabrication de comprimés pelliculés.

5 La tianeptine sodique, dont la Dénomination Commune Internationale (DCI) est S,S-Dioxyde de 7-[[[(11RS)-3-chloro-6-méthyl-6,11-dihydrodibenzo[c,f][1,2]thiazépin-11-y1]amino]heptanoate de sodium, est un composé qui présente une activité anti-dépresseur. Chez l'animal, la tianeptine augmente l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe ainsi que la vitesse de recapture de la sérotonine par les  
10 neurones du cortex et de l'hippocampe. Chez l'homme, la tianeptine se caractérise par une activité sur les troubles de l'humeur ainsi qu'une activité nette sur les plaintes somatiques et sur les troubles du caractère et du comportement de l'éthylique en période de sevrage.

Dans les compositions pharmaceutiques connues, la tianeptine est incluse  
15 sous la forme d'un sel de tianeptine tel que le sodium. Ce principe actif est administré à des doses unitaires de 12,5 mg. Il présente une absorption digestive rapide et complète.

La préparation pharmaceutique qui est couramment commercialisée se présente sous la forme de comprimés dragéifiés, ces comprimés étant dosés à 12,5mg de  
20 tianeptine sodique. Un des inconvénients techniques majeurs, de cette forme est que le procédé de fabrication est coûteux compte tenu de la complexité de la dragéification qui comporte de nombreuses opérations telles que notamment isolation du noyau, montage...etc., et de la durée des phases de séchage.

Ainsi, même s'il existe des procédés satisfaisants permettant de fabriquer, à  
25 partir de diverses combinaisons adaptées de tianeptine et d'excipients, des comprimés dragéifiés à base de ce principe actif ayant les propriétés mécaniques recherchées, les problèmes techniques et économiques de fabrication de comprimés possédant un équilibre des caractéristiques mécaniques de (i) bonne conservation de l'intégrité physique des comprimés au cours du temps de stockage et de (ii) dissolution in vitro de type sigmoïdal  
30 de ces comprimés en contact avec une solution aqueuse, n'ont jamais été complètement surmontés

Le remplacement du comprimé dragéifié par un comprimé pelliculé c'est-à-dire un comprimé enrobé par un film, le film étant constitué par des produits filmogènes, et ce type d'enrobage ayant l'avantage de pouvoir être réalisé en turbine ou en pulvérisation n'aurait pas été envisagé en raison du profil de libération particulier visé pour ce principe actif, à savoir un profil de libération de type sigmoïdal, a priori difficile à obtenir avec un pelliculage.

Les inconvénients techniques décrits précédemment pour les diverses formulations connues à base de tianeptine ont été résolus selon la présente invention, qui a pour objet une forme galénique orale comprenant au moins la tianeptine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'un comprimé pelliculé, comportant un noyau et un pelliculage.

Selon l'invention le sel de tianeptine est un sel de sodium.

Le pelliculage est composé d'un mélange de produits filmogènes comprenant une association de polymères d'au moins un polymère hydrophile et d'au moins un polymère hydrophobe ; il représente de 1 à 10 % en poids du poids total du comprimé.

Les deux polymères hydrophobe et hydrophile sont présents dans un rapport de 0,5 à 2 et dans une forme de réalisation dans un rapport de 1.

Le mélange de produits filmogènes comprend au moins de l'hypromellose et de l'éthylcellulose.

Dans une forme de réalisation le pelliculage comprend en outre un agent plastifiant ; cet agent plastifiant est choisi par exemple parmi les triglycérides à chaîne moyenne ou l'acide oléique.

Selon l'invention la forme galénique, est caractérisée en ce que le noyau est composé de :

de 5 à 20 % en poids du principe actif tianeptine, éventuellement sous la forme d'un sel, ou d'une association de principe actif contenant au moins la tianeptine ;  
de 0,5 à 5 % en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents liants ;  
de 1 à 90 % en poids d'un agent désintégrant pouvant aussi jouer le rôle d'agent liant ou d'une combinaison d'agents désintégrants ;

L'agent liant ou les agents liants sont choisis parmi la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose sodique, l'acide alginique, l'hydroxypropylméthylcellulose ou l'oxyde de polyéthylène, seuls ou en mélange.

Comme polyvinylpyrrolidone, on choisit par exemple une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau telles que celles commercialisées sous les désignations Kollidon® 30, Kollidon® 90 F, Plasdone® K-29/32, Plasdone® K-90 D/M, Povidone® K-90.

5 Comme carboxyméthylcellulose sodique, on choisit par exemple celles commercialisées sous les désignations Blanose® ; Akucell®, Nymcel®.

Comme hydroxypropylméthylcellulose, on choisit par exemple celles considérées sous les désignations Methocel® ES, Metolose®.

10 Comme oxyde de polyéthylène, on choisit par exemple Polyox® WSR N-10.

L'agent désintégrant ou les agents désintégrants sont choisis parmi la croscarmellose sodique, la polyvinylpyrrolidone réticulée, le glycolate d'amidon sodique, l'amidon de blé ou de maïs ou l'amidon pré-gélatinisé seuls ou en mélange.

15 Comme croscarmellose sodique, on choisit par exemple celui commercialisé sous la désignation AC-Di-SOL®, Pharmacel XL ; Primellose®, Solutab®, Nymcel ZSX.

Comme polyvinylpyrrolidone réticulée, on choisit par exemple celles commercialisées sous les désignations Kollidon® CL, Kollidon® CL-M, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10, Polyplasdone® INF-10.

20 Comme glycolate d'amidon sodique, on choisit par exemple celui commercialisé sous la désignation Explotab® ; Primogel®.

Comme amidon on choisit par exemple l'amidon maïs.

25 Comme amidon pré-gélatinisé, on choisit par exemple ceux commercialisés sous les désignations Lycatab® C ou Lycatab® PGS ou encore C\*Pharm® DC 93000 ; Starch®1500.

Dans une forme de réalisation le noyau peut comprendre en outre un ou des agents diluants.

30 L'agent diluant est choisi parmi le lactose, le mannitol, la cellulose, la cellulose microcristalline ou le carbonate de calcium ; il est présent dans des proportions pondérales comprises entre 0,5 et 5%.

Comme cellulose microcristalline, on choisit par exemple parmi celles commercialisées sous les désignations Vivapur® 99, Vivapur® 101, Vivapur® 102, Vivapur® 200, Avicel® PH 101, Avicel® PH 102, Avicel® PH 105, Avicel® PH 200,

Vivapur® 200, Avicel® PH 101, Avicel® PH 102, Avicel® PH 105, Avicel® PH 200, Tabulose® 101, Tabulose® 102, Tabulose® 250 Vivapur® 12 ; Vivapur® 20 ; Vivapur® 301 ; Vivapur® 302 ; Avicel® PH 112 ; Avicel® PH 113 ; Avicel® PH 301 ; Avicel® PH 302 ; Avicel® PH 103.

5

L'utilisation d'une quantité de 0,5 % à 5 % en poids de l'agent liant ou de la combinaison d'agents liants permet de lier efficacement entre eux les granules de principe actif, lequel est pratiquement dépourvu de pouvoir liant en lui-même.

De plus, l'utilisation de 1 % à 90 % en poids d'un agent désintégrant ou d'un diluant pouvant jouer le rôle d'agent désintégrant seul ou en association permet de contribuer de manière essentielle aux caractéristiques mécaniques de désintégration en solution aqueuse des comprimés qui sont ensuite fabriqués.

Toutefois, l'utilisation du mannitol et plus particulièrement d'un mannitol de qualité pharmaceutique, de granulométrie adaptée à la taille des autres composants du mélange et pouvant être intégré aussi bien en phase interne qu'en phase externe est celui qui permet l'obtention de meilleurs résultats.

Dans un mode de réalisation, la forme galénique selon l'invention comprend un noyau qui peut présenter :

- (i) un noyau interne constituant de 50% à 95% du poids total du noyau
- (ii) une couche externe constituant de 5 à 15% du poids total du noyau.

Selon l'invention, le noyau est constitué de :

- (i) un noyau interne comprenant au moins:
  - a) de 2 % à 40 % et préférentiellement environ 12 %, en poids du principe actif tianeptine éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif tianeptine avec un principe actif hypoglycémiant; et
  - b) de 0,5 % à 5 % et préférentiellement environ 2,5 % en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents liants;
- et
- (ii) une couche externe représentant entre 5 % et 40 % et préférentiellement environ 10 % de la masse totale du noyau et comprenant au moins:

a) de 50 % à 95 % et préférentiellement environ 83 % en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;

b) de 0 % à 10 % et préférentiellement environ 0 % en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison d'agents désintégrants lorsque celui-ci est  
5 avantageusement remplacé par un agent diluant à propriété désintégrante ; et

c) de 0,01 % à 20 % et préférentiellement environ 17 % en poids d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison d'agents lubrifiants ;

10 La présente invention concerne plus particulièrement une forme galénique selon l'invention comprenant un noyau constitué de :

(i) un noyau interne comprenant :

a) de 1% à 20% en poids de principe actif tianeptine sodique ; et

b) de 0,5 à 5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau

c) de 0,01% à 0,1% en poids de polysorbate 80

15 d) de 40 à 80% en poids de mannitol

e) de 0,01 à 0,1% en poids de silice colloïdal alhydre

(ii) une couche externe comprenant :

20 a) de 1% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants choisis préférentiellement parmi les mannitols ;

b) 1% à 10% en poids d'un agent anti-adhérent et de préférence de type silicate et plus préférentiellement le talc;

c) de 0,1 à 3% en poids d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison d'agents  
25 lubrifiants ;

L'invention concerne également une composition pharmaceutique, destinée à la préparation de comprimés caractérisée en ce qu'elle comprend:

a) de 1% à 20% en poids de principe actif tianeptine sodique ; et

b) de 0,5 à 5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau

30 c) de 0,01% à 0,1% en poids de polysorbate 80

d) de 40 à 80% en poids de mannitol

e) de 0,01 à 0,1% en poids de silice colloïdal alhydre

f) de 1% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants choisis préférentiellement parmi les mannitols ;

g) 1% à 10% en poids d'un agent anti-adhérent et de préférence de type silicate et plus préférentiellement le talc;

5 h) de 0,1 à 3% en poids d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison d'agents lubrifiants .

Le principe actif, à savoir la tianeptine est incorporée dans la composition destinée à fabriquer le noyau au moyen d'un procédé de fabrication humide, elle est  
10 incluse dans le noyau interne en association avec l'agent liant, de préférence la polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000.

Dans certains modes de réalisation, le noyau peut en outre, comprendre un ou plusieurs autres excipients appropriés, principalement un ou plusieurs autres agents liants  
15 et, dans certaines formes de réalisation, également un agent diluant ou une combinaison d'agents diluants ainsi que, le cas échéant, un agent mouillant ou une combinaison d'agents mouillants.

La couche externe comprend les excipients qui vont conférer au comprimé à  
20 fabriquer les caractéristiques mécaniques et les caractéristiques de libération du principe actif, à savoir essentiellement l'agent désintégrant ou la combinaison d'agents désintégrants, de préférence le mannitol très soluble dans l'eau.

C'est également dans la couche externe qu'est inclus l'agent anti-adhérent de type talc ou la combinaison d'agents anti-adhérents. Enfin, au moment de la fabrication du  
25 comprimé, on ajoute une quantité appropriée d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison d'agents lubrifiants à la couche externe.

Le ou les agents lubrifiants sont de préférence choisis parmi le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et ses dérivés, le stéaryl fumarate de sodium et le benzoate de sodium.  
30

Le stéarate de magnésium est préférentiellement retenu pour ses caractéristiques hydrophobes permettant d'assurer une bonne isolation entre la couche d'enrobage et le noyau contenant la tianeptine.

Ainsi, selon une mode de réalisation préférentiel de la composition pharmaceutique destinée à fabriquer le comprimé selon l'invention, la tianeptine est comprise en totalité dans le noyau interne desdits granules.

5 Ce comprimé pelliculé qui présente l'avantage de disposer d'une couche externe d'agent d'enrobage imperméable dont la partie hydrophile représentée par l'hypromellose se solubilise au contact d'un milieu aqueux en générant ainsi des canaux permettant de libérer le principe actif et reproduire ainsi les caractéristiques de libération in vitro recherchées représentées par une libération de type sigmoïdale.

10

Les comprimés pelliculés selon l'invention, ont de bonnes propriétés de conservation au stockage, se désintègrent et se dissolvent de manière comparable à un comprimé dragéifié au contact d'une solution aqueuse, y compris l'eau, et permettent une libération rapide du principe actif après administration orale ou dispersion préalable dans  
15 une solution aqueuse.

Les comprimés pelliculés selon l'invention se désintègrent après un temps d'immersion dans l'eau, inférieur ou égal à 15 minutes de manière totalement comparable au produit dragéifié, les mesures étant effectuées selon la norme établie par la  
20 Pharmacopée Européenne (4<sup>ème</sup> édition). Cet effet de désagrégation comparable est obtenu notamment du fait de l'utilisation, pour fabriquer les comprimés de l'invention, d'un enrobage de la composition pharmaceutique consistant à une association entre éthylcellulose, hydroxyde d'ammonium, chaîne moyenne de triglycéride, acide oléique et hypromellose.

25 Le facteur clé de la modulation du profil de libération in vitro consiste en l'ajustement du rapport éthylcellulose/hypromellose ; il peut également dépendre des proportions entre l'hypromellose et l'éthylcellulose et l'agent plastifiant.

Dans un mode de réalisation l'agent plastifiant sera une association de triglycéride (Miglyol®) et acide oléique.

30

Selon les monographies générales de la Pharmacopée Européenne, un comprimé enrobé, consiste en un comprimé enrobé ou en un comprimé pelliculé, destiné à être administré par voie orale (Pharmacopée Européenne, Section 4.4). Un comprimé



enrobé ou pelliculé se désintègre ou se désagrège, dans l'eau R à 37°C en moins de 30 minutes.

5 Pour déterminer le temps de désintégration ou désagrégation d'une composition pharmaceutique conforme à l'invention, après la mise en forme en des comprimés enrobés ou pelliculés, on procède comme dans l'essai référencé «2.9.1» décrit dans la Pharmacopée Européenne (4<sup>ème</sup> édition).

10 Comme indiqué ci-dessus, les comprimés enrobés ou pelliculés se désagrègent en leurs particules constitutives en moins de trente minutes dans l'eau R, selon l'essai «2.9.1» de la Pharmacopée Européenne (4<sup>ème</sup> édition).

15 Les comprimés selon l'invention ont, pour un dosage donné de tianeptine, une taille identique, sinon inférieure, aux comprimés antérieurement connus, les caractéristiques organoleptiques et pharmaceutiques sont ainsi améliorées par la réduction de la taille des comprimés mais aussi par la diminution de la variabilité associée à la libération du principe actif en milieu aqueux.

La phase d'enrobage ou pelliculage peut être réalisée en un temps au moins deux fois inférieur à celui nécessaire pour réaliser une dragéification..

20 La présence, dans le pelliculage de l'association d'au moins un polymère hydrophile et d'au moins un polymère hydrophobe permet de moduler le profil de libération sigmoïdal du produit en milieu aqueux.

25 D'autres excipients conventionnels peuvent en outre être ajoutés dans le pelliculage, tels que des agents de charge et des plastifiants, dès lors que le pourcentage en poids dudit pelliculage n'excède pas de 1 % à 10 % du poids total de la composition.

30 On a montré que les comprimés selon l'invention pouvaient être stockés pendant plusieurs mois, sans changement important de leur caractéristique mécanique de dureté, contrairement à de nombreuses formulations de tianeptine sous forme de comprimés connues antérieurement.

D'autre part, le pelliculage garantit un profil de libération in vitro à faible variabilité, contrairement au comprimé dragéifié qui présente une variabilité intra lot assez significative ou du moins supérieure à 10%.

Au contraire, les comprimés selon l'invention, dont les caractéristiques de dureté ne varient pas au cours du temps de stockage, lesquels, en conséquence, lors de leur utilisation par le patient, possèdent ainsi, les caractéristiques requises par la Pharmacopée Européenne pour être qualifiés de comprimés pelliculés.

5

De préférence, le comprimé pelliculé selon l'invention comprend une quantité de tianeptine, éventuellement présente sous la forme de l'un de ses sels, allant de 5 à 100 mg, de préférence de 7,5 à mg à 20 mg.

Un comprimé selon l'invention peut ainsi contenir une quantité de tianeptine, éventuellement présente sous la forme d'un sel de sodium de 12,5 mg.

Eventuellement il peut contenir un combinaison de la tianeptine avec un autre principe actif, par exemple un principe actif hypoglycémiant.

Le pelliculage selon l'invention constitue un avantage essentiel, car il permet de garantir l'intégrité du comprimé et de moduler le profil de libération du principe actif en lui conférant une libération en milieu aqueux de type sigmoïdal garantissant une efficacité thérapeutique maximum.

Avantageusement un comprimé conforme à l'invention possède une résistance à la rupture comprise entre 60 et 100 N et préférentiellement environ 75N et se désagrège dans l'eau à 37° en moins de 15 minutes.

La fabrication des comprimés, peut être effectuée selon différents procédés, respectivement des procédés par granulation sèche ou par granulation humide, ou encore des procédés par compression directe.

Pour la mise en oeuvre d'un procédé de fabrication de comprimés comprenant une étape de granulation, que ce soit par voie sèche ou par voie humide, on utilise de préférence la tianeptine ou son sel sous la forme de granules dont la granulométrie est inférieure à 100 µm. L'étape de granulation permet d'accroître la densité du noyau contenant le principe actif.

Comme cela est classique, pour fabriquer un comprimé selon l'invention, on ajoute en dernier lieu une quantité appropriée d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison

d'agents lubrifiants aux granules, avant l'étape de compression finale, afin de minimiser le phénomène d'adhérence des comprimés à la surface du poinçon.

5 Ainsi, l'invention a aussi pour objet un procédé pour préparer un comprimé pelliculé, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) préparation du noyau (i) tel que défini précédemment, par granulation humide d'un mélange des quantités appropriées des constituants définis précédemment.

b) séchage des granulés obtenus à l'étape a)

10 c) calibrage des granules de l'étape b)

d) ajout aux granules obtenues à l'étape c) du mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie précédemment ; et

e) réalisation d'une compression des granules obtenues à l'étape d).

15 f) pelliculage des comprimés de l'étape e) à partir d'une dispersion de pelliculage de préférence entre 5 et 20% en masse par masse et de préférence 15% d'une composition contenant :

- un polymère hydrophile choisi préférentiellement comme étant l'hypermellose,- un polymère hydrophobe préférentiellement comme étant l'éthylcellulose,

20 - un agent plastifiant choisi comme étant une association d'acides oléïques et de triglycérides à chaînes moyennes, dispersés en solution aqueuse.

L'invention est décrite de façon détaillée dans les exemples qui suivent.

25

#### Exemple 1

#### Comprimés nus ou noyaux

30 Les caractéristiques de ces comprimés nus sont reprises à travers les différents exemples cités ci-après.

Tableau 1

Composition (%)	GAL 316.02 02CDA1029.02	GAL 316.03 02CDA1115.03	GAL 316.04 02VG1204.01	GAL 316.05 02VG1219.01
<b><i>noyau interne :</i></b>				
Tianeptine	10,42	10,420	10,420	10,420
Aerosil® 200	0,07	0,070	0,070	0,070
Polysorbate 80	-	0,065	0,065	0,065
Kollidon® 30 (solution à 20 %)	0,70	0,700	0,700	-
Kollidon® 30 (poudre)	-	1,300	4,300	-
Kollidon® 90 (solution à 10 %)	-	-	-	0,500
Kollidon® 90 (poudre)	-	-	-	1,500
Mannitol	34,72	20,00	20,00	63,44
<b><i>couche externe :</i></b>				
Mannitol DC300	53,59	64,94	60,44	20,00
Amidon de maïs	0,00	0,00	0,00	0,00
Stéarate de Magnesium	0,50	0,50	1,00	1,00
Talc	-	2,00	3,00	3,00
<b>Masse théorique (mg)</b>	<b>120</b>	<b>120</b>	<b>120</b>	<b>120</b>
Méthode de séchage	LAF	LAF	Four de séchage	Four de séchage
Calibration	2	1.00 mm	1.00 mm	1.00 mm
<b>Contrôles des Granulés</b>				
Humidité (%)	2.66	2.85	3.14	2.13
Fluidité (sec)	-	-	-	9.11
Volume apparent :	-	-	-	
Masse volumique apparente (g/ml)	-	-	-	0.556
Masse volumique après tassement (g/ml)	-	-	-	0.596
Volume après tassement (ml)	-	-	-	6

Granulomètre (medium $\mu\text{m}$ )	-	-	-	400
Aspects	-	-	-	Blanc
<b>Contrôles sur le mélange fini</b>				
Humidité (%)	-	-	-	1.63
Fluidité (sec)	-	-	4,2	4.78
Volume apparent :	-	-	-	-
Masse volumique apparente (g/ml)	-	-	0.667	0,650
Masse volumique après tassement (g/ml)	-	-	0.736	0.720
Volume après tassement (ml)	-	-	8	8
Granulomètre (medium $\mu\text{m}$ )	-	-	-	-
Aspects	-	-	-	-
<b>Format du poinçon</b>	<b>7 flat</b>	<b>7 flat</b>	<b>7 flat</b>	<b>7 flat</b>
<b>Contrôles sur le médicament</b>				
Humidité (%)	-	-	-	-
Masse moyenne (mg)	-	-	-	-
Uniformité de masse	-	-	-	-
Résistance à écrasement		Max.	40.3	63
Desagrégation	4 min	4 min 22	4 min 20	6 min
Dissolution in-vitro	Rapide	Rapide	Pas conforme	Rapide
Aspects	Collant	Collant	-	-

Tableau 2

Composition (%)	GAL 316.06 02CDA1223.02	GAL 316.06 02CDA1226.01	GAL 316.07 03CV0129.02
<b>noyau interne :</b>			
Tianeptine	10,420	10,420	10,420
Aerosil® 200	0,070	0,070	0,070
Polysorbate 80	0,065	0,065	0,065
Kollidon® 30 (solution à 20 %)	-	-	-
Kollidon® 30 (poudre)	-	-	-
Kollidon® 90 (solution à 10 %)	0,500	0,500	0,500
Kollidon® 90 (poudre)	1,500	1,500	1,500
Mannitol	63,44	63,44	76,445
<b>couche externe :</b>			
Mannitol DC300	18,00	18,00	5,00
Amidon de maïs	-	-	-
Stéarate de Magnesium	1,00	1,00	-
Talc	5,00	5,00	1,00
<b>Masse théorique (mg)</b>	<b>120</b>	<b>120</b>	
Méthode de séchage	Four de séchage	Four de séchage	A l'air libre
Calibration	1.00 mm	1.00 mm	1.00 mm
<b>Contrôles des Granulés</b>			
Humidité (%)	2.13	2.13	1.59
Fluidité (sec)	9.11	9.11	-
Volume apparent :			
Masse volumique apparente (g/ml)	0.556	0.556	0.550
Masse volumique après tassement (g/ml)	0.596	0.596	0.590
Volume après tassement (ml)	6	6	4

Granulomètre (medium $\mu\text{m}$ )	400	400	500
Aspects	Blanc	Blanc	Blanc
<b>Contrôles sur le mélange fini</b>			
Humidité (%)	1.53	1.53	1.41
Fluidité (sec)	4.83	4.83	5.17
Volume apparent :			
Masse volumique apparente (g/ml)	0.660	0.660	0.670
Masse volumique après tassement (g/ml)	0.730	0.730	0.72
Volume après tassement (ml)	4	4	5
Granulomètre (medium $\mu\text{m}$ )	355	355	355
Aspects	-	-	Pulvérulent
<b>Format du poinçon</b>	<b>7 flat</b>	<b>7 flat</b>	<b>6R6 (Frogerais MR6)</b>
<b>Contrôles sur le comprimé fini</b>			
Humidité (%)	-	-	1.3
Masse moyenne (mg)	-	-	115.71
Uniformité de masse	-	-	Conforme
Résistance à écrasement	78	66	57.4
Desagrégation	6 min 13	6 min 31	10 min 45
Dissolution in-vitro	Correcte	Correcte	Correcte
Aspects	Correcte	Correcte	Correcte

Exemple 2Comprimés enrobés

INGREDIENTS	COMPOSITION (mg)/unité	COMPOSITION (%)/unité
<i>NOYAU INTERNE</i>		
<b>Sel de sodium de tianeptine</b>	<b>12.500</b>	<b>9.92</b>
<b>(Aerosil® 200)</b>	<b>0.084</b>	<b>0.07</b>
<b>Tween 80</b>	<b>0.078</b>	<b>0.06</b>
Povidone (Kollidon® 90)	<b>2.400</b>	<b>1.91</b>
Mannitol type 60	<b>91.738</b>	<b>72.81</b>
<b>Eau purifiée</b>	<b>Qs</b>	<b>Qs</b>
<i>COUCHE EXTERNE</i>		
Mannitol (Pearlitol® DC300)	<b>6.000</b>	<b>4.76</b>
<b>Talc (Talc Luzenac® 00)</b>	<b>6.000</b>	<b>4.76</b>
<b>Stéarate de magnésium</b>	<b>1.200</b>	<b>0.95</b>
	120.000	95.24
<i>DE PELLICULAGE</i>		
<b>Surelease® E-7-19010*</b>	<b>9,6</b>	<b>8,0</b>
<b>Opadry OYS 39007 clear*</b>		
	129,60	

- 5 \*  $\frac{\text{Opadry OYS 39007}}{\text{Surelease E-7-19010}} = 21,56\%$



Opadry® OYS 39007 et Surelease® E-7-19010 sont commercialisés par la société COCORCON.

Surelease® est une dispersion aqueuse d'éthylcellulose qui contient un plastifiant sous forme de triglycérides à chaînes moyennes.

- 5 Opadry® est un mélange d'hypronellose, de polyéthylène glycol (PEG) et de dioxyde de titane avec en fonction de la couleur désirée des colorants divers.

### Exemple 3

#### 10 Contrôles pharmacotechniques – grain

ESSAIS		Lot 02
Ecoulement (100 g)		8,06 s
Volume apparent (100 g)		
	V0	171 ml
	V10	159 ml
	V500	158 ml
	V1250	157 ml
Aptitude au tassement	V10-V500	0.5 ml
Masse volumique apparente (g/ml)		
	m/V0	0.59
	m/V2500	0.64
Humidité résiduelle (%)(3 g - 15 min - 100 °C)		1.33

Contrôles pharmacotechniques – mélange final

ESSAIS		Lot 02
Ecoulement (100 g)		4.59 s
Volume apparent (100 g)		
	V0	148 ml
	V10	140 ml
	V500	136 ml
	V1250	136 ml
Aptitude au tassement		
	V10-V500	4 ml
Masse volumique apparente (g/ml)		
	m/V0	0.67
	m/V1250	0.73
Humidité résiduelle (%) (3 g - 15 min - 100 °C)		1.23
Teneur en eau* (KF)		6,89 %

\* Mesure réalisée après solubilisation partielle de 100 mg dans le méthanol (KF)

5

Exemple 4

Gal 316-07P - Lot de transfert 02

10 Comprimés nus

Contrôles	Spécifications	Vrac	Début	Fin
CARACTERES				
- Aspect	Comprimé oblong Blanc	Conforme	Conforme	Conforme
- Couleur		Conforme	Conforme	Conforme
ESSAI				

- Humidité résiduelle (%)	< 5 %	1 %	1 %	1 %
- Masse moyenne	119.7 à 132.3 mg	121.8 mg	122.0 mg	121.4 mg
- Uniformité de masse	Conforme Ph. Eur. éd. en vigueur	Conforme	Conforme	Conforme
- Désagrégation	≤ 15 minutes	6 min. 30 sec.	6 min. 39 sec.	6 min. 50 sec.
- Dissolution in vitro dans tampon pH 1,2 à 45 min	≥ 75 % de libération	94.81 %	83.56 %	93.41 %
- Résistance à la rupture	60 à 100 N	59 N	54 N	60 N
- Friabilité	≤ 1.0 %	0.3 %	0.3 %	0.1 %
- Uniformité de teneur	Conforme Ph. Eur. éd. en vigueur	Conforme <i>moy. = 12.6248 mg</i> <i>c.v. = 4.00 %</i>	Conforme <i>moy. = 12.0224 mg</i> <i>c.v. = 2.08 %</i>	Conforme <i>moy. = 13.0211 mg</i> <i>c.v. = 1.59 %</i>
IDENTIFICATION ET DOSAGE				
- Identification du principe actif (CLHP)	du Tr essai identique à Tr témoin	Conforme	Conforme	Conforme
- Teneur moyenne en principe actif (CLHP)	en 11.875 à 13.125 mg	12.475 mg	12.622 mg	12.931 mg

Comprimé pelliculé

Contrôles	Spécifications	8,0 %	8,5 %	9,0 %	9,5 %	10,0 %
Masse théorique (mg)		129,6	130,2	130,8	131,4	132,0
Masse moyenne (mg)	+ 5 % masse théorique	129,0	129,71	131,19	131,84	132,06
Humidité Résiduelle (%)	< 5 %	1,97	1,93	1,78	2,05	2,03
Uniformité de masse	Conforme Ph. Eur. éd. en vigueur	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Résistance à la rupture (N)	60 à 100 N	71,70	74,30	81,90	77,00	74,20
Désagrégation (Eau distillée 37°C)	≤ 15 minutes	9 min. 01 sec.	10 min. 26 sec.	11 min. 00 sec.	16 min. 04 sec.	10 min. 40 sec.
Contrôles dimensionnels						
Epaisseur (mm)		3,265	3,240	3,329	3,307	3,331
Largeur		6,137	6,134	6,183	6,200	6,200
Longueur		8,636	8,639	8,686	8,693	8,697
Dissolution in vitro dans tampon pH 1,2 à 30 min	entre 30 et 45 % de libération	46,48	39,47	35,14	35,29	31,99
Dissolution in vitro dans tampon pH 1,2 à 60 min	entre 60 et 75 % de libération	84,23	68,43	64,19	65,81	58,26
Dissolution in vitro dans tampon pH 1,2 à 90 min	> 75 % de libération	100,94	92,81	84,62	92,75	72,99
Caractères		Comprimé elliptique pelliculé surface bord lisse couleur coquille d'œuf	Comprimé elliptique pelliculé surface bord lisse couleur coquille d'œuf	Comprimé elliptique pelliculé surface bord lisse couleur coquille d'œuf	Comprimé elliptique pelliculé surface bord lisse couleur coquille d'œuf	Comprimé elliptique pelliculé surface bord lisse couleur coquille d'œuf
Teneur moyenne (mg/unité)		12,65	12,53	12,91	43,05	12,95
Uniformité de teneur (%) - CV		-	-	102,59 - 4,45	-	-

Exemple 5Dissolution in vitro– Lot 02 (Vrac – Début – Fin)

- 5 Les tests de dissolution sont effectués selon le protocole ci-dessous décrit dans les conditions suivantes :
- Milieu de dissolution : 1000 ml de Tampon pH 1,2 par cuve
  - Température :  $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
  - Nombre de cuves : 7
- 10 - Cuve de circulation quartz de trajet optique : 1 cm (230 mm)
- 100 rpm

Mode opératoire :

- 1 - Placer les cuves dans le bain-marie à température constante.
- 15 2 - Transférer 1000 ml de Tampon pH 1,2 dans chacune des 7 cuves.
- 3 - Placer 1 comprimé dans 6 des 7 cuves. La cuve 7 est utilisée comme référence en cours d'essai.
- 4 - Immerger les pales dans le milieu de dissolution à une distance de  $25\text{ mm} \pm 2\text{ mm}$  entre la pale et le fond de la cuve.
- 20 5 - Mettre les pales sous agitation.
- 6 - A chaque intervalle de temps prévu, prélever du milieu de dissolution dans chacune des 7 cuves par le système ON LINE appareil de dissolution Spectrophotomètre Lambda 20.
- 7 - Chaque échantillon collecté et dosé par spectrophotométrie ( $\lambda = 208\text{ nm}$ ).
- 25 8 - Déterminer le pourcentage de tianeptine libéré.

Temps (min)	GAL 316-07P Lot 02 VRAC	GAL 316-07P Lot 02 DEBUT	GAL 316-07P Lot 02 FIN
0	0	0	0
5	25,37	20,91	22,89
15	48,14	41,58	45,94
30	73,01	62,8	72,42
45	94,81	83,56	93,41
60	104,47	96,06	103,57
90	104,62	97	103,35
120	104,72	97,03	103,37
150	104,8	97,06	103,45
180	104,88	97,11	103,56

Les courbes de dissolution obtenues sont présentées en figure 1.

## 5 Exemple 6

### Procédé de granulation humide

Préparation de comprimés de Tianeptide sodique 12,5 mg

10

#### a) Ingrédients 10 15

- Tianeptine sodique
- Povidone K30 (KOLLIDON<sup>®</sup> 30)
- Mannitol

15

- Silice colloïdale anhydre
- Talc
- Stéarate de magnésium

#### b) Mode opératoire :

20

- La Tianeptine sodique préalablement mélangée à la silice colloïdale anhydre est introduite avec le mannitol 60 dans un mélangeur granulateur haute vitesse de type ROTOLAB<sup>®</sup>.
- La povidone est solubilisée dans de l'eau purifiée (25 % m/m).

- L'opération de granulation est réalisée dans le ROTOLAB<sup>®</sup> équipé d'un axe d'agitation de type tripale et par incorporation de la solution de povidone sur le principe actif. L'opération est complétée par une quantité suffisante d'eau afin d'obtenir un grain de qualité satisfaisante.
- 5 - Le grain ainsi obtenu est séché en lit d'air fluidisé de type Mini GLATT pendant environ 5 minutes à 40° C dans le but d'obtenir un grain d'humidité résiduelle proche de 4,5 pour cent.
  - Le grain est calibré à l'aide d'un granulateur oscillant de type ERWEKA équipé d'une grille en acier inoxydable de diamètre d'ouverture de maille 1,0 mm.
- 10 - Le grain calibré est introduit dans une cuve de mélangeur de poudre à retournement de type TURBULA ou équivalent.
  - Le diluant de type mannitol(PearlitolDC<sup>®</sup>) est ajouté au mélange.
  - La durée du mélange est fixée à 10 minutes environ.
  - Le lubrifiant est ajouté au mélange et la durée du mélange est de 1 minute environ.
- 15 - Le mélange final ainsi obtenu est introduire dans la trémie d'alimentation de la machine à comprimer rotative de type MR6 équipée d'un poinçon oblong

c) Caractéristiques du comprimé :

- Masse moyenne : 120 mg
- 20 - Dureté : 71 N
- Désagrégation : 11 min
- Finesse des particules (< 710 µm) : conforme

d) Pelliculage :

- 25 Les comprimés sont ensuite pelliculés par application en dispersion de SURELEASE<sup>®</sup> E7-19010 et de OPADRY<sup>®</sup> OYS 39007 Clear dans l'eau purifiée.

Exemple 7

30

Gal 316-07P - Lot de transfert 02

Comprimé pelliculé

Contrôles	Spécifications	3,5 %	5%	7,0 %	8,0 %	9,0 %	10,0 %
Masse théorique (mg)		124,2	126,0	128,4	129,6	130,8	132,0
Masse moyenne (mg)	+ 5 % masse théorique	124,1	126,8	127,25	129,46	129,76	132,16
Uniformité de masse	Conforme Ph. Eur. éd. en vigueur	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Humidité Résiduelle (%)	< 5 %	1,90	1,33	1,20	1,46	1,41	1,56
Résistance à la rupture (N)	60 à 100 N	76,50	78,70	87,20	87,80	88,60	92,70
Désagrégation (Eau distillée 37°C)	≤ 15 minutes	14 min. 30 sec.	15 min. 00 sec.	10 min. 29 sec.	11 min. 15 sec.	11 min. 44 sec.	11 min. 32 sec.
Contrôles dimensionnels		3,176 6,064 8,578	3,216 6,099 8,596	3,268 6,133 8,633	3,280 6,136 8,647	3,285 6,152 8,622	3,307 6,173 8,677
Dissolution in vitro dans tampon pH 1,2 à 30 min	entre 30 et 45 % de libération	64,21	65,85	42,18	46,37	45,23	33,38
Dissolution in vitro dans tampon pH 1,2 à 60 min	entre 60 et 75 % de libération	96,35	96,16	81,12	84,21	76,85	63,90
Dissolution in vitro dans tampon pH 1,2 à 90 min	> 75 % de libération	98,27	98,35	97,13	98,70	95,83	82,58
Caractères	Comprimé elliptique, pelliculé, blanc	Comprimé elliptique courbe pelliculé mâte blanc	Comprimé elliptique courbe pelliculé mâte blanc, légèrement beige	Comprimé elliptique courbe pelliculé mâte blanc-beige	Comprimé elliptique courbe pelliculé mâte blanc-beige	Comprimé elliptique courbe pelliculé mâte blanc-beige	Comprimé elliptique courbe pelliculé mâte blanc-beige



Exemple 8

Selon le même protocole que celui décrit à l'exemple 5.

5 Dissolution in vitro– lot 02 pelliculé

Temps (min)	% de principe actif libéré					
	GAL 316.07P Lot 02 3,5% pelliculage	GAL 316.07P Lot 02 5% pelliculage	GAL 316.07P Lot 02 7% pelliculage	GAL 316.07P Lot 02 8% pelliculage	GAL 316.07P Lot 02 9% pelliculage	GAL 316.07P Lot 02 10% pelliculage
0	0	0	0	0	0	0
5	11.55	7.02	3.01	1.41	1.02	0.45
15	38.53	37.96	20.42	14.83	16.36	13.41
30	64.213	65.85	42.18	33.04	37.50	33.38
45	84.52	87.19	64.22	47.37	53.52	49.41
60	96.35	96.16	81.12	59.55	67.43	63.90
90	98.27	98.35	97.13	86.67	90.04	82.58
120	98.26	98.35	100.40	93.67	95.43	93.20
150	ND	ND	100.62	94.11	96.58	96.76
180	ND	ND	100.86	94.237	96.69	97.44

ND : Non Déterminé

Temps (min)	% de principe actif libéré		
	GAL 316.07P Lot 02 Pelliculage 8 % 12 cuves	GAL 316.07P Lot 02 Pelliculage 9 % 12 cuves	GAL 316.07P Lot 02 Pelliculage 10 %
0	0	0	0
5	2.16	1.25	0.45
15	19.03	18.41	13.41
30	39.70	41.36	33.38
45	56.39	57.82	49.41
60	71.88	72.14	63.90
90	92.68	92.93	82.58
120	97.86	95.66	93.20
150	98.61	96.30	96.76
180	98.88	96.38	97.44

Les profils de libération sont comparés dans les graphiques présentés en figures 1 à 5, réalisés à partir des valeurs obtenues dans les différents tests de dissolution.

On observe des profils de libération conformes à ceux attendus et à ceux  
5 obtenus avec des comprimés dragéifiés.

**REVENDICATIONS**

1. Forme galénique orale comprenant au moins la tianeptine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle se présente sous  
5 forme d'un comprimé pelliculé, comportant un noyau et un pelliculage.
2. Forme galénique orale selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel de tianeptine est un sel de sodium.
3. Forme galénique orale, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le pelliculage est composé d'un mélange de produits  
10 filmogènes comprenant une association de polymères d'au moins un polymère hydrophile et d'au moins un polymère hydrophobe.
4. Forme galénique orale, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le pelliculage représente de 1 à 10 % en poids du poids total du comprimé.
- 15 5. Forme galénique orale selon la revendication la revendication précédente caractérisée en ce que les deux polymères hydrophobe et hydrophile sont présents dans un rapport de 0,5 à 2.
6. Forme galénique orale selon la revendication la revendication précédente caractérisée en ce que les deux polymères hydrophobe et hydrophile sont  
20 présents dans un rapport de 1.
7. Forme galénique, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le mélange de produits filmogènes comprend au moins de l'hypermellose et de l'éthylcellulose.
8. Forme galénique orale, selon l'une quelconque des revendications  
25 précédentes caractérisée en ce que le pelliculage comprend en outre un agent plastifiant.
9. Forme galénique orale, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que l'agent plastifiant est choisi parmi les triglycérides à chaîne moyenne ou l'acide oléique.
- 30 10. Forme galénique, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le noyau est composé de :
  - a) de 5 à 20 % en poids du principe actif tianeptine, éventuellement sous la forme d'un sel, ou d'une association de principe actif contenant au moins la tianeptine ;
  - b) de 0,5 à 5 % en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents  
35 liants;

c) de 1 à 90 % en poids d'un agent désintégrant pouvant aussi jouer le rôle d'agent liant ou d'une combinaison d'agents désintégrants ;

11. Forme galénique, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que l'agent liant ou les agents liants sont choisis parmi la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose sodique, l'acide alginique, l'hydroxypropylméthylcellulose ou l'oxyde de polyéthylène, seuls ou en mélange.

12. Forme galénique, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que l'agent désintégrant ou les agents désintégrants sont choisis parmi la croscarmellose sodique, la polyvinylpyrrolidone réticulée, le glycolate d'amidon sodique, l'amidon de blé ou de maïs ou l'amidon pré-gélatinisé seuls ou en mélange.

13. Forme galénique, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le noyau peut comprendre en outre un ou des agents diluants.

14. Forme galénique, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que l'agent diluant est choisi parmi le lactose, le mannitol, la cellulose, la cellulose microcristalline ou le carbonate de calcium.

15. Forme galénique, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que l'agent diluant est présent dans des proportions pondérales comprises entre 0,5 et 5%.

16. Forme galénique, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce qu'elle comprend un noyau constitué de :

(i) un noyau interne constituant de 50% à 95% du poids total du noyau

(ii) une couche externe constituant de 5 à 15% du poids total du noyau.

17. Forme galénique, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce qu'elle comprend un noyau constitué de :

(i) un noyau interne comprenant au moins:

a) de 2 % à 40 % et préférentiellement environ 12 %, en poids du principe actif tianeptine éventuellement sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable et

b) de 0,5 % à 5 % et préférentiellement environ 2,5 % en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents liants;

et

(ii) une couche externe représentant entre 5 % et 40 % et préférentiellement environ 10 % de la masse totale du noyau et comprenant au moins:

- a) de 50 % à 95 % et préférentiellement environ 83 % en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;
- b) de 0 % à 10 % et préférentiellement environ 0 % en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison d'agents désintégrants lorsque celui-ci est  
5 avantageusement remplacé par un agent diluant à propriété désintégrante ; et
- c) de 0,01 % à 20 % et préférentiellement environ 17 % en poids d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison d'agents lubrifiants ;
18. Forme galénique, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce qu'elle comprend un noyau constitué de :
- 10 (i) un noyau interne comprenant :
- a) de 1% à 20% en poids de principe actif tianeptine sodique ; et
- b) de 0,5 à 5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau
- c) de 0,01% à 0,1% en poids de polysorbate 80
- d) de 40 à 80% en poids de mannitol
- 15 e) de 0,01 à 0,1% en poids de silice colloïdal alhydre
- (ii) une couche externe comprenant :
- a) de 1% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants choisis préférentiellement parmi les mannitols ;
- b) 1% à 10% en poids d'un agent anti-adhérent et de préférence de type  
20 silicate et plus préférentiellement le talc;
- c) de 0,1 à 3% en poids d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison d'agents lubrifiants .
19. Composition pharmaceutique, destinée à la préparation de  
25 comprimés caractérisée en ce qu'elle comprend:
- a) de 1% à 20% en poids de principe actif tianeptine sodique ; et
- b) de 0,5 à 5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau
- c) de 0,01% à 0,1% en poids de polysorbate 80
- d) de 40 à 80% en poids de mannitol
- 30 e) de 0,01 à 0,1% en poids de silice colloïdal alhydre
- f) de 1% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants choisis préférentiellement parmi les mannitols ;
- g) 1% à 10% en poids d'un agent anti-adhérent et de préférence de type silicate et plus préférentiellement le talc;
- 35 h) de 0,1 à 3% en poids d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison d'agents lubrifiants .

20. Procédé pour préparer un comprimé pelliculé, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

5 a) préparation du noyau (i) tel que défini précédemment, par granulation humide d'un mélange des quantités appropriées des constituants définis précédemment.

b) séchage des granulés obtenus à l'étape a)

c) calibrage des granules de l'étape b)

10 d) ajout aux granules obtenues à l'étape c) du mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie précédemment ; et

e) réalisation d'une compression des granules obtenues à l'étape d).

f) pelliculage des comprimés de l'étape e) à partir d'une dispersion de pelliculage de préférence entre 5 et 20% en masse par masse et de préférence 15% d'une composition contenant :

15 - un polymère hydrophile choisi préférentiellement comme étant l'hypermellose,- un polymère hydrophobe préférentiellement comme étant l'éthylcellulose,

- un agent plastifiant choisi comme étant une association d'acides oléïques et de triglycérides à chaînes moyennes,

20 dispersés en solution aqueuse.

Figure 1

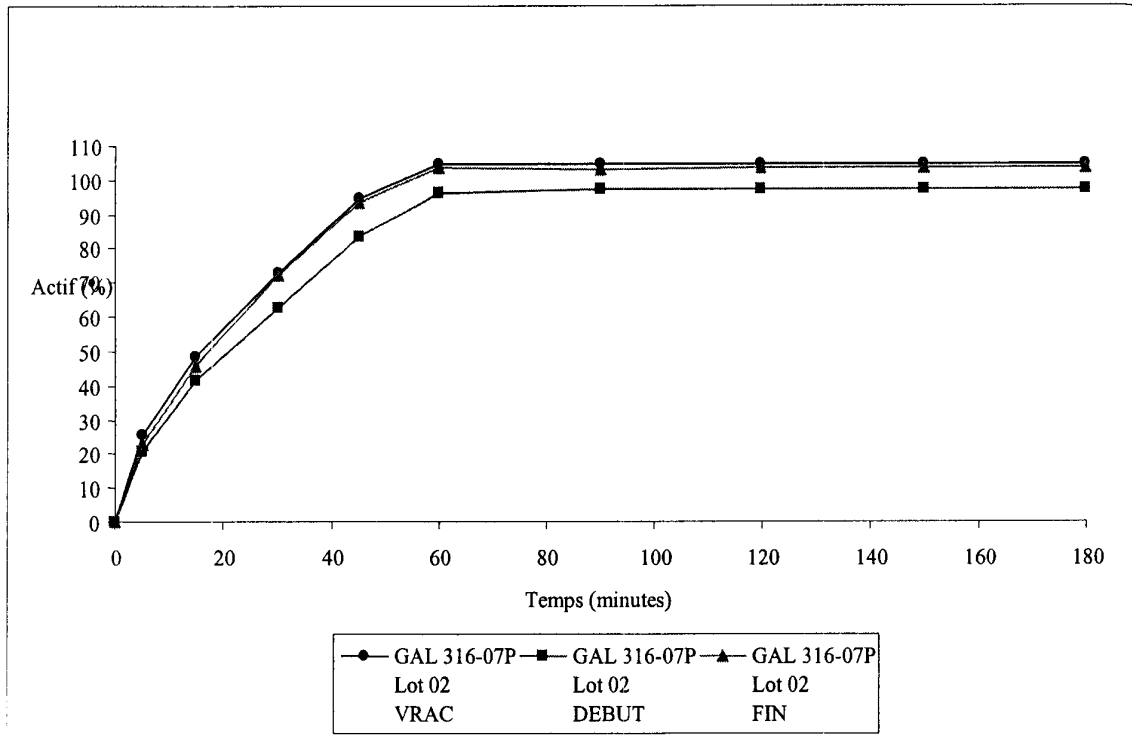


Figure 2

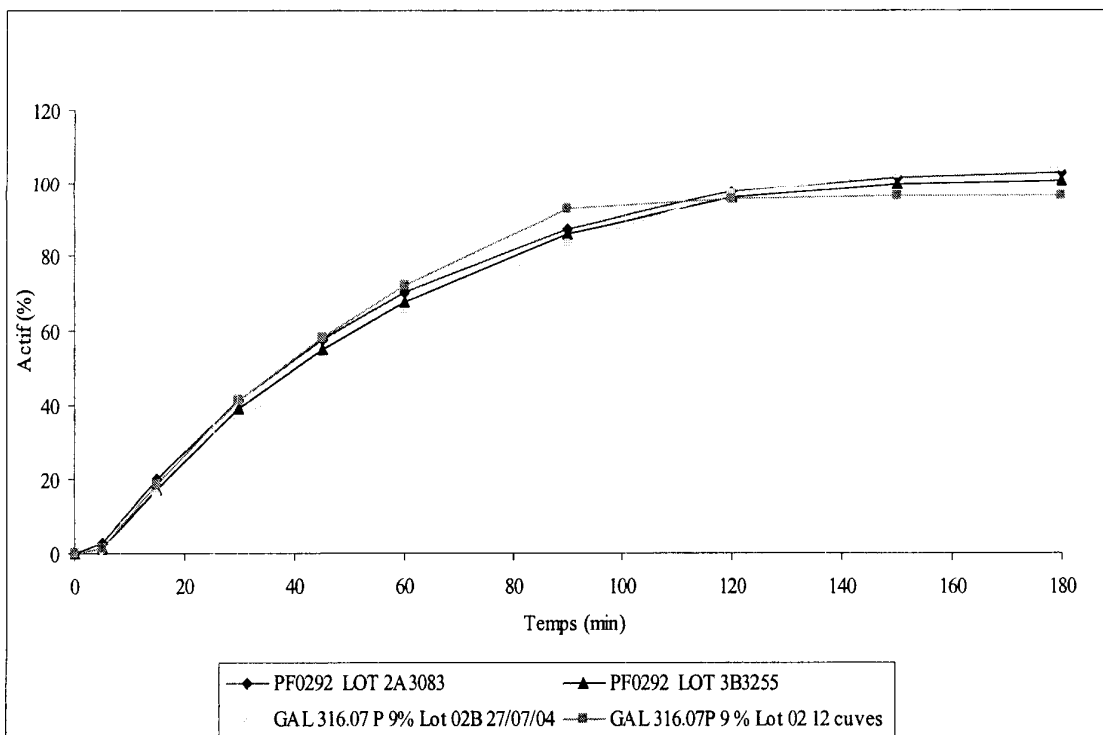


Figure 3

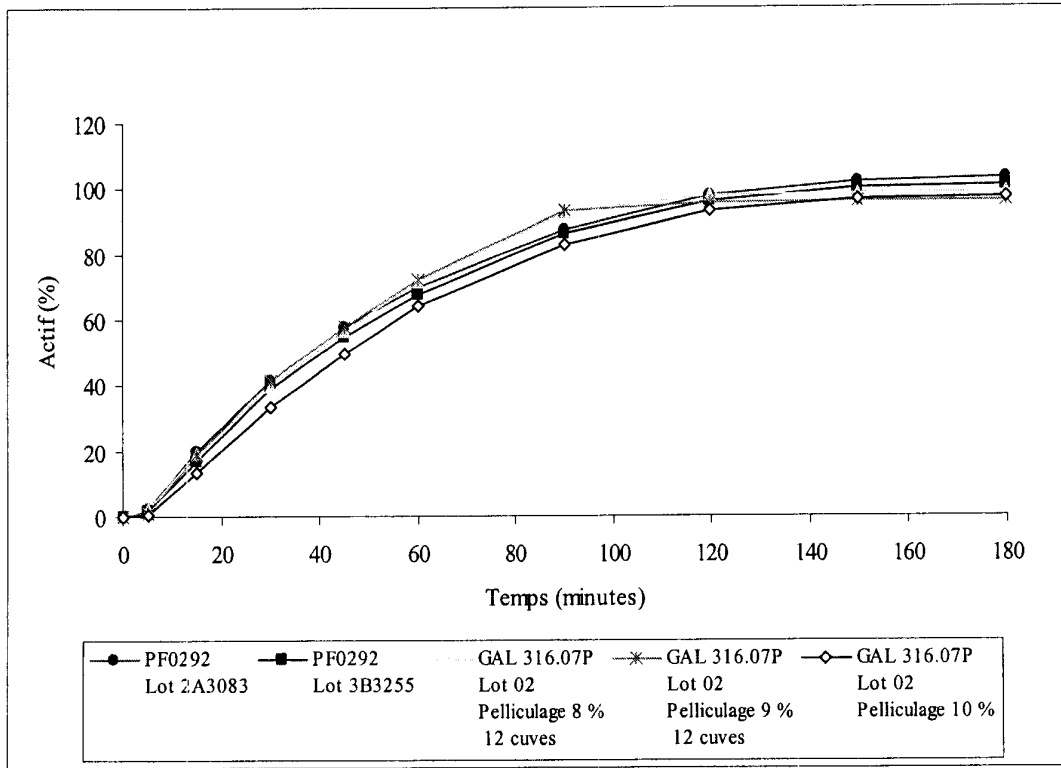
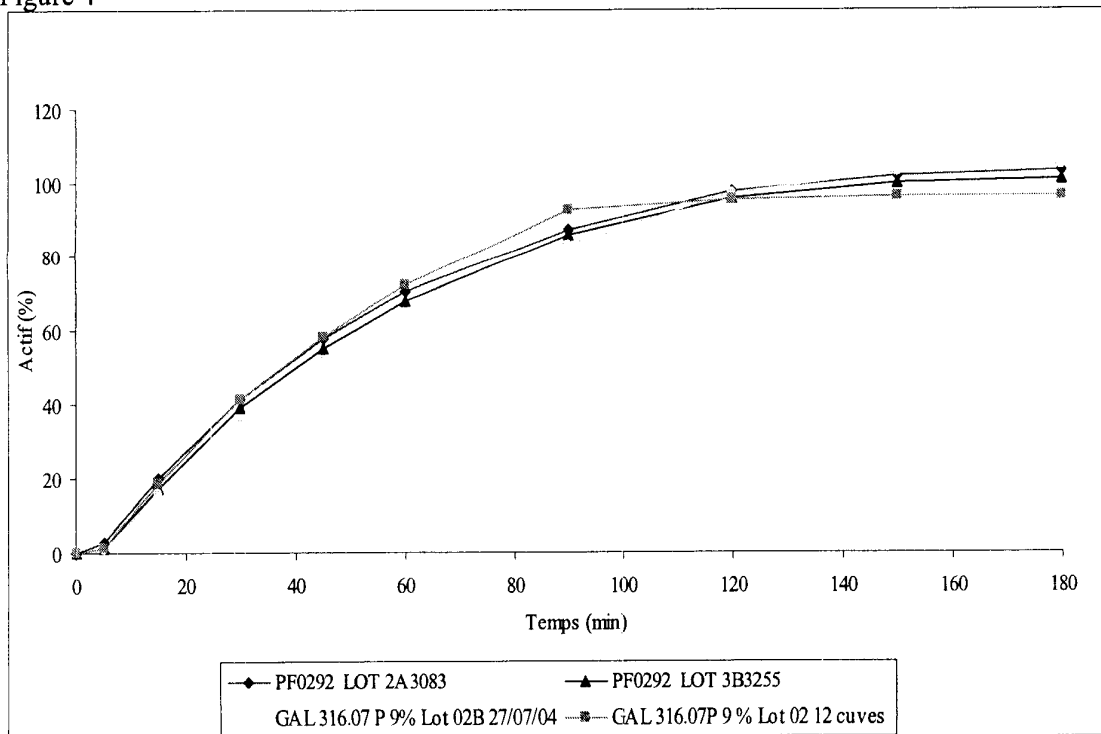


Figure 4









**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 662172  
FR 0501056

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 2004/069188 A (VELA PHARMACEUTICALS, INC; KUCHARIK, ROBERT, F; HARRIS, HERBERT, W) 19 août 2004 (2004-08-19)	1,2	A61K31/554 A61K9/3254 A61P25/244
Y	* page 9, ligne 17 - page 10, ligne 5 * * page 14, ligne 22 - ligne 29 * -----	3-20	
Y	US 5 639 476 A (OSHLACK ET AL) 17 juin 1997 (1997-06-17) * colonne 3, ligne 5 - ligne 12 * * colonne 4, ligne 35 - ligne 39 * * colonne 5, ligne 56 - ligne 58 * * colonne 10, ligne 36 - ligne 60 * -----	1-20	
Y	FR 2 635 461 A (ADIR CIE) 23 février 1990 (1990-02-23) * exemple 3 * -----	1-20	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
24 août 2005		Albrecht, S	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0501056 FA 662172**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 24-08-2005

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004069188 A	19-08-2004	US 6683072 B1 WO 2004069188 A2	27-01-2004 19-08-2004
-----			
US 5639476 A	17-06-1997	US 5580578 A US 5286493 A US 2003198673 A1 US 5958459 A US 6143353 A AU 686168 B2 AU 6868994 A CA 2128591 A1 EP 0636366 A2 US 6294195 B1 US 5968551 A US 2004121001 A1 US 2002081333 A1 AT 184786 T AU 660512 B2 AU 2967992 A BR 9204577 A CA 2074309 A1 DE 69230028 D1 DE 69230028 T2 DK 553392 T3 EG 20307 A EP 0553392 A1 ES 2141713 T3 GR 3032106 T3 HK 1005687 A1 HU 66961 A2 IL 102851 A JP 5201856 A MX 9205823 A1 NO 924597 A NZ 245298 A PL 297534 A1 RU 2127587 C1 SG 44698 A1 US 2003180361 A1 ZA 9206587 A	03-12-1996 15-02-1994 23-10-2003 28-09-1999 07-11-2000 05-02-1998 09-02-1995 28-01-1995 01-02-1995 25-09-2001 19-10-1999 24-06-2004 27-06-2002 15-10-1999 29-06-1995 29-07-1993 03-08-1993 28-07-1993 28-10-1999 13-04-2000 06-03-2000 31-10-1998 04-08-1993 01-04-2000 31-03-2000 20-04-2000 30-01-1995 10-06-1997 10-08-1993 01-07-1993 28-07-1993 26-07-1995 18-10-1993 20-03-1999 19-12-1997 25-09-2003 02-03-1993
-----			
FR 2635461 A	23-02-1990	FR 2635461 A1	23-02-1990
-----			