ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1013423A5

NUMERO DE DEPOT : 09900732

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 15 Janvier 2002

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 09 Novembre 1999 à 15H25 à l 'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : NOVARTIS AG
Schwarzwaldallee 215, CH-4058 BALE(SUISSE)

représenté(e)(s) par : KEUTERICKX Joseph, OFFICE PARETTE (Fred. Maes) S.c.A., Avenue Gabrielle Petit 2 - B 7940 BRUGELETTE.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, sur base de la demande divisionnaire issue de la demande initiale n° 9900153 déposée en date du 04/03/99, pour : NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES.

PRIORITE(S) 06.03.98 GB GBA 9804742 10.03.98 GB GBA 9805104 11.03.98 GB GBA 9805199

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 15 Janvier 2002
PAR DELEGATION SPECIALE :

L. WUYTS
CONSEILLER

Nouvelles compositions pharmaceutiques

La présente invention a pour objet de nouvelles compositions galéniques, en particulier de nouvelles compositions galéniques dans lesquelles la substance active est un agent actif difficilement soluble, par exemple un macrolide, ou en particulier un undécapeptide cyclique poly-N-méthylé ou une cyclosporine. Les cyclosporines incluent également des variantes peptolides. Voir par exemple les demandes de brevets britanniques N°2 222 770 et 2 257 359A et les équivalents à l'échelle mondiale.

Comme indiqué dans lesdites demandes britanniques, les cyclosporines posent des problèmes très spécifiques en matière d'administration en général et de compositions galéniques en particulier, y compris entre autres des problèmes de stabilité, de biodisponibilité du médicament et de variabilité de la réponse à la dose chez un même patient et entre différents patients.

Pour résoudre ces difficultés et d'autres qui y sont liées, les demandes de brevets britanniques 2 222 770 et 2 257 359A décrivent des compositions galéniques comprenant une cyclosporine comme substance active sous forme entre autres, d'une émulsion, par exemple d'une micro-émulsion ou d'une émulsion, par exemple d'un pré-concentré de micro-émulsion. De telles compositions comprennent habituellement 1) un composant hydrophile, 2) un composant lipophile, et 3) un agent tensio-actif.

Selon un premier de ses aspects, la présente invention concerne une composition sous la forme d'une émulsion ou d'un pré-concentré de micro-émulsion pour une administration par voie orale, comprenant

1) une cyclosporine ou un macrolide et un milieu véhiculeur comprenant
2) un second composant sélectionné parmi le groupe constitué par

(i) le citrate de triéthyle ou le citrate d'acétyle et de triéthyle, et

(ii) le triacétate de glycérol,

3) un composant lipophile, et

4) un agent tensio-actif,

avec la condition que lorsque le composant 2)

(a) est composé de citrate de triéthyle, ladite composition soit exempte ou substantiellement exempte d'éthanol, et/ou

(b) est constitué de citrate de triéthyle, de citrate d'acétyle et de triéthyle ou de triacétate de glycérol, la cyclosporine n'est pas présente.

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne une composition sous la forme d'un pré-concentré de micro-émulsion pour une administration par voie orale, comprenant

1) une cyclosporine ou un macrolide et un milieu véhiculeur comprenant

2) un second composant sélectionné parmi le groupe constitué par

(i) le citrate de triéthyle ou le citrate d'acétyle et de triéthyle, et

(ii) le triacétate de glycérol,

3) un composant lipophile, et

4) un agent tensio-actif,

avec la condition que lorsque le composant 2)

est constitué de citrate de triéthyle, ladite composition soit exempte ou substantiellement exempte d'éthanol.

La présente invention concerne, selon un de ses aspects, une composition sous la forme d'une émulsion ou d'un pré-concentré de micro-émulsion pour une administration par voie orale, comprenant

1) une cyclosporine ou un macrolide et un milieu véhiculeur comprenant

2) un second composant sélectionné parmi le groupe constitué par

(i) le citrate de triéthyle ou le citrate d'acétyle et de triéthyle,

(ii) le triacétate de glycérol,

3) un composant lipophile sélectionné parmi le groupe constitué par

(i) une huile végétale éthoxylée transestérifiée,

(ii) un mélange de mono-, di- et tri-glycérides,

(iii) des mono- et di-esters d'acides gras du propylène glycol, et

(iv) des composés d'estérification d'acides gras et d'alcools primaires,

4) un agent tensio-actif,

avec la condition que lorsque le composant 2) est constitué de citrate de triéthyle et que le composant 3) est constitué de monooléate de sorbitane, ladite composition soit exempte ou substantiellement exempte d'éthanol.

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne une composition sous la forme d'une émulsion ou d'un pré-concentré de micro-émulsion pour une administration par voie orale, comprenant

1) une cyclosporine ou un macrolide et un milieu véhiculeur comprenant

2) un second composant sélectionné parmi le groupe constitué par

a) (i) le citrate de triéthyle ou le citrate d'acétyle et de triéthyle,

(ii) le triacétate de glycérol, et

un second composant sélectionné parmi le groupe constitué par

b) (iii) l'ester d'un acide gras en C_6-C_{10} du polyéthylène glycol et du glycérol,

(iv) le diester d'un acide gras en C_6-C_{16} du glycérol,

(v) le monoester d'un acide gras en C_6-C_{14} du glycérol,

(vi) un mélange de mono-, diglycérides d'acides gras en C_6-C_{16},

(vii) le monoester d'un acide gras en C_6-C_{12} du propylène glycol,

(viii) les acides gras et les alcools,

(ix) la N-méthyl-pyrrolidone,

(x) l'alcool benzylique, et

(xi) l'éther ou l'ester d'alkylène polyol,

3) un composant lipophile et,

4) un agent tensio-actif.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une composition sous la forme d'une émulsion ou d'un pré-concentré de micro-émulsion pour une administration par voie orale, comprenant

1) une cyclosporine ou un macrolide et un milieu véhiculeur comprenant

2) un second composant sélectionné parmi le groupe constitué par

(i) le citrate de triéthyle ou le citrate d'acétyle et de triéthyle,

(ii) le triacétate de glycérol,

(iii) l'ester d'un acide gras en C_6-C_{10} du polyéthylène glycol et du glycérol,

(iv) le diester d'un acide gras en C_6-C_{16} du glycérol,

(v) le monoester d'un acide gras en C_6-C_{14} du glycérol,

(vi) un mélange de mono-, diglycérides d'acides gras en C_6-C_{16},

(vii) le monoester d'un acide gras en C_6-C_{12} du propylène glycol,

(viii) les acides gras et les alcools,

(ix) la N-méthyl-pyrrolidone,

(x) l'alcool benzylique, et

(xi) l'éther ou l'ester d'alkylène polyol,

3) un composant lipophile et,

4) un agent tensio-actif,

5) un ou plusieurs antioxydants sélectionnés parmi le groupe constitué par le palmitate d'ascorbyle, le butyl hydroxy anilsole (BHA), le butyl hydroxy toluène (BHT) et les tocophérols pour environ 0,05 à 1% en poids par rapport au poids total de la composition, avec la condition que lorsque le composant 2)

(a) est constitué de citrate de triéthyle, ladite composition soit exempte ou substantiellement exempte d'éthanol, et/ou

(b) est constitué d'un mélange de mono-, diglycérides d'acides gras en C_8-C_{10}, ladite composition soit exempte ou substantiellement exempte d'un triglycéride d'un acide gras en C_6-C_{12}.

Plus particulièrement, une composition selon l'invention peut en outre prévoir l'incorporation l'α-tocophérol comme agent anti-oxydant.

Selon un autre de ses aspects, une composition selon la présente invention peut être utilisée pour la fabrication d'un médicament pour administration orale pour une greffe de cœur ou de rein.

Plus particulièrement, une composition selon la présente invention peut être utilisée pour la fabrication d'un médicament pour réduire la variabilité des niveaux de biodisponibilité d'une cyclosporine ou d'un macrolide pour des malades lors d'une thérapie à cyclosporine ou à macrolide.

Selon un de ses aspects, une composition selon la présente invention peut être utilisée pour la fabrication d'un médicament pour administration orale à un malade nécessitant une thérapie à cyclosporine ou à macrolide.

Selon un de ses aspects, une composition selon la présente invention peut être utilisée pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et la prévention d'une affection inflammatoire ou auto-immune ou pour le traitement et la prévention d'un rejet de greffe ou pour le traitement d'une résistance multiple aux médicaments.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition comprenant la cyclosporine ou le macrolide dans une quantité de 1 à 15% en poids de la composition.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition comprenant le second composant dans une quantité de 5 à 50%, le composant lipophile dans une quantité de 5 à 85%, et l'agent tensioactif dans une quantité de 5 à 80% en poids du milieu véhiculeur.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition, la proportion relative de la cyclosporine ou macrolide, le second composant, le composant lipophile et l'agent tensioactif dans ladite composition étant telle que lors de la dilution avec de l'eau dans une proportion de 1 partie en poids de ladite composition à 1 à 10 parties en poids d'eau, une microémulsion huile-dans-eau ayant des particules d'une taille moyenne inférieure à 200nm, est spontanément formée.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition où la cyclosporine est la Cyclosporine A.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition où le second composant est le citrate de triéthyle.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition où le second composant est le citrate d'acétyle et de triéthyle.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en utilisation ou en une composition où le second composant est le triacétate de glycérol.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition où l'agent tensioactif est sélectionné parmi le

groupe constitué par (i) les produits de réaction d'huile végétale naturelle ou hydrogénée avec l'oxyde d'éthylène, et (ii) les esters d'acides gras de polyoxyéthylène sorbitane.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition où les proportions de la cyclosporine ou macrolide : second composant : composant lipophile : agent tensioactif est dans un rapport 1:0,1 à 10:1 à 10:1 à 10 en poids.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition où un co-agent tensioactif hydrophile est de plus présent.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition où le co-agent tensio-actif hydrophile est un copolymère séquencé de polyoxyéthylène et de polyoxypropylène.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition où le second composant et le co-agent tensioactif hydrophile sont combinés dans un rapport 1:0,1 à 5 en poids.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition où un mélange de polyéthylène glycol et de second composant est utilisé.

Selon un de ses aspects, la présente invention peut consister en une utilisation ou en une composition sous la forme d'une dose unitaire.

Une cyclosporine ou un macrolide a une solubilité élevée, par exemple une solubilité comprise entre environ 20 et environ 50%, dans le second composant de la présente invention. Par exemple, la solubilité d'une cyclosporine ou d'un macrolide dans du citrate de triéthyle est d'environ 35%, dans Sunfat® GDC-N d'environ 33%, dans Lauroglycol® 90 d'environ 40%, dans l'acide oléique d'environ 40%, dans la N-méthylpyrrolidone d'environ 50%, dans Labrasol d'environ 20%, dans le dodécanol d'environ 37,5%, dans le tétradécanol d'environ 37,5%, dans Sefsol® 218 d'environ 50%, dans Cetiol® HE d'environ 32,5%, dans l'alcool oléylique de plus de 20%.

La composition est de préférence sous forme d'une « émulsion, par exemple d'un pré-concentré de micro-émulsion » du type fournissant des émulsion h/e (huile-dans-l'eau), par exemple des micro-émulsions. Toutefois, la composition peut se présenter sous forme d'une émulsion, par exemple d'une micro-émulsion, qui contient en outre un composant aqueux ; de préférence l'eau.

L'expression « émulsion, par exemple pré-concentré de micro-émulsion » est définie dans la description comme étant une composition qui forme spontanément une émulsion, par exemple une micro-émulsion dans un milieu aqueux, par exemple dans l'eau, par exemple par dilution de 1:1 à 1:10, par exemple de 1:10, ou dans les sucs gastriques après application par voie orale.

Une micro-émulsion est thermodynamiquement stable et contient des particules dispersées d'une dimension moyenne inférieure à environ 200 nm. En général, les micro-émulsions comprennent des gouttelettes ou des particules ayant un diamètre moyen inférieur à environ 150 nm ; typiquement inférieur à 100 nm, en général supérieur à 10 nm, et sont stables pendant des périodes dépassant 24 heures. Une « micro-émulsion » peut être non opaque ou substantiellement non opaque, selon une alternative il peut s'agir d'une dispersion colloïdale translucide

qui se forme spontanément ou substantiellement spontanément lorsque ses composants sont mis en contact. D'autres caractéristiques peuvent être trouvées dans la demande de brevet britannique 2 222 770 décrite plus haut qui est incorporée à la description à titre de référence.

L'agent actif peut être présent en une quantité en poids maximale d'environ 20% en poids de la composition. L'agent actif est de préférence présent en une quantité de 1 à 15% en poids de la composition, par exemple d'environ 2 à 10%.

L'agent actif difficilement soluble est de préférence un médicament lipophile, par exemple une cyclosporine ou un macrolide. L'expression « difficilement soluble » telle qu'utilisée dans la description, signifie une solubilité dans l'eau à 20°C inférieure à 1, par exemple de 0,01% en poids/volume.

Les cyclosporines auxquelles s'applique la présente invention sont n'importe lesquelles parmi celles ayant une utilité pharmaceutique, par exemple comme agents immunosuppresseurs, agents anti-parasitaires et agents destinés à inverser la résistance à plusieurs médicaments, telles que celles connues et décrites dans la technique, en particulier la Cyclosporine A (également connue et désignée ci-après Ciclosporine), la Cyclosporine G, la [O-(2-hydroxyéthyl)-(D)Ser]^{8}-Ciclosporine et la [3'-deshydroxy-3'-céto-MeBmt]^{1}-[Val]^{2}-Cyclosporine. La Ciclosporine est préférée.

L'expression « macrolide » telle qu'utilisée dans la description, fait référence à une lactone macrocyclique, par exemple un composé ayant un cycle de lactone à 12 chaînons ou plus. Sont particulièrement intéressants les « macrolides de types lactames », c'est-à-dire les composés macrocycliques ayant une liaison lactame (amide) dans le macrocycle en plus d'une liaison lactone (ester), par exemple les marcolides-lactames produits par des microorganismes du genre Streptomyces tels

que la rapamycine, l'ascomycine et le FK-506 et leurs nombreux dérivés et analogues. De tels macrolides lactames se sont révélés avoir d'intéressantes propriétés pharmaceutiques, en particulier des propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires.

La rapamycine est un macrolide-lactame immunosuppresseur qui est produit par Steptomyces hygroscopicus. La structure de la rapamycine est indiquée par Kesseler H. et coll., 1993 ; Helv. Chim. Acta., 76 : 117. Voir par exemple McAlpine J.B. et coll., J. Antibiotics (1991) 44 ;688 ; Schreiber S.L. et coll., J. Am. Chem. Soc. (1991) 113 ; 7433 ; le brevet américain N°3 929 992. La rapamycine est un immunosuppresseur extrêmement puissant et s'est avéré avoir également une activité anti-tumorale et anti-fongique. Son utilité comme médicament est toutefois restreinte par sa très faible et très variable biodisponibilité ainsi que par sa toxicité élevée. En outre, la rapamycine est très insoluble, ce qui rend difficile la formulation de compositions galéniques stables. De nombreux dérivés de la rapamycine sont connus. Certaines rapamycines 16-0-substituées sont décrites dans le document WO 94/02136, dont le contenu est incorporé à la description à titre de référence. Les rapamycines 40-0-substituées sont décrites par exemple dans les documents US 5 258 389 et WO 94/09010 (O-aryl- et O-alkyl-rapamycines) ; les documents WO 92/05179 (esters de l'acide carboxylique), US 5 118 677 (amides-esters), US 5 118 678 (carbamates), US 5 100 883 (esters fluorés), US 5 151 413 (acétals), US 5 120 842 (éthers silyliques), WO 93/11130 (rapamycine à base de méthylène et ses dérivés), WO 94/02136 (dérivés de méthoxy), WO 94/02385 et WO 95/14023 (dérivés d'alcényle) dont le contenu est incorporé à la description à titre de référence. Les 32-O-dihydro-rapamycines ou les rapamycines substituées sont décrites par exemple dans le document US 5 256 790, incorporé à titre de référence.

La rapamycine et ses analogues et dérivés structurellement similaires sont désignés collectivement « rapamycines ».

Les ascomycines dont le FK-506 et l'ascomycine sont les plus connus, sont une autre classe de macrolides-lactames, dont plusieurs d'entre eux ont une activité immunosuppressive et anti-inflammatoire puissante. Le FK-506 est un macrolide-lactame immunosuppresseur qui est produit par Streptomyces tsukubaensis N°9993. La structure du FK-506 est donnée dans l'appendice du Merck Index, 11ème édition (1989) sous l'article A5. L'ascomycine est décrite par exemple dans le brevet américain 3 244 592. De nombreux dérivés de l'ascomycine et du FK-506 ont été synthétisés, y compris les dérivés halogénés tels que la 33-épi-chloro-33-désoxy-ascomycine décrite dans le document EP 427 680. L'ascomycine, le FK-506 et leurs analogues et dérivés structurellement similaires sont désignés collectivement « ascomycines ».

Le macrolide peut toutefois être une rapamycine ou un dérivé O-substitué dans lequel le groupe hydroxy sur le cycle cyclohexyle de la rapamycine est remplacé par $-OR_1$ où R_1 signifie un groupe hydroxyalkyle, hydroalcoxyalkyle, acylaminoalkyle et aminoalkyle ; par exemple la 40-0-(2-hydroxy)éthyl-rapamycine, la 40-0-(3-hydroxy)propyl-rapamycine, la 40-0-[2-(2-hydroxy)éthoxy]éthyl-rapamycine et la 40-0-(2-acétaminoéthyl)-rapamycine.

Un composé préféré est la 40-0-(2-hydroxy)éthyl-rapamycine telle que décrite dans le document WO 94/09010.

Des exemples de composés de la classe du FK-506 sont ceux indiqués plus haut. Ils incluent par exemple le FK-506, l'ascomycine et d'autres composés d'origine naturelle. Ils incluent également les analogues synthétiques.

Un composé préféré de la classe du FK-506 est décrit dans le document EP 427 680, par exemple à l'exemple 66a, également connu comme 33-épi-chloro-33-désoxy-ascomycine. D'autres composés préférés sont décrits dans les documents EP 465 426 et EP 569 337, par exemple le composé de l'exemple 71 de EP 569 337.

Le second composant peut être l'un quelconque des composants i)à xi)seul ou en combinaison avec un, deux ou plusieurs composants i) à xi). Comme second composant approprié pour une utilisation dans la présente invention, on peut citer les exemples suivants :

i) Le citrate de triéthyle ou le citrate d'acétyle et de triéthyle. Ils peuvent être obtenus respectivement par estérification d'acide citrique et d'éthanol ou par estérification d'acide citrique et d'éthanol, suivie par l'acétylation avec un anhydride acétique. Le citrate de triéthyle ou le citrate d'acétyle et de triéthyle sont disponibles dans le commerce par exemple sous les marques Citroflex® 2 ou Citroflex® A-2, ou le citrate de triéthyle à usage pharmaceutique sous la marque TEC-PG/N par exemple de la société Morflex Inc. Le citrate de triéthyle particulièrement approprié à un poids moléculaire de 276,3, une gravité spécifique de 1,135-1,139, un indice de réfraction de 1,439-1,441, une viscosité (25°) de 35,2 mPas, un titre (base anhydre) de 99,0-100,5%, une teneur en eau max. de 0,25% (Fiedler H.P., « Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und agrenzende Gebiete », Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4ème édition révisée et complétée (1996), vol. 1 page 371 ; « Handbook of Pharmaceutical Excipients », 2nd edition, Editors A. Wade et P.J. Weller (1994), Joint publication of American Pharmaceutical Association, Washington, USA and the Pharmaceutical Press, London, England, page 540).

ii) L'ester d'un acide gras en C_6-C_{10} du polyéthylèneglycol et du glycérol. L'ester d'un acide gras peut inclure le mono- et/ou di- et/ou tri-ester d'un acide gras. Le constituant acide gras peut inclure à la fois les acides gras saturés et insaturés ayant une longueur de chaîne par exemple en C_8-C_{10}. Les polyéthylèneglycols peuvent avoir par exemple de 5 à 10 unités [CH_2-CH_2-O], par exemple 7 unités. Le monococoate de polyéthylèneglycol (7) et de glycérol commercialisé par exemple sous la marque Cetiol® HE, par exemple de la société Henkel KgaA est particulièrement approprié. Le Cetiol® HE a une D. (20°) de 1,05, un indice d'acide inférieur à 5, un indice de saponification d'environ 95, un indice d'hydroxy d'environ 180 et un indice d'iode inférieur à 5 (H. Fiedler, loc.cit, vol. 1, page 337). Est aussi approprié un glycéride de l'acide caprylique-caprique polyoxyéthylé, transestérifié disponible dans le commerce sous la marque Labrasol® par exemple de la société Gattefossé. Le Labrasol® a un indice d'acide max. 1, un indice de saponification de 90-110 et un indice d'iode max. 1 (H. Fiedler, loc.cit, vol. 2, page 880).

iii) Le diester d'un acide gras du glycérol. Les diglycérides appropriés pour une utilisation dans les compositions de l'invention comprennent les diglycérides symétriques (c'est-à-dire les α, α^1-diglycérides) ainsi que les diglycérides asymétriques (c'est-à-dire les α, β-diglycérides) et leurs dérivés acétylés. Ils peuvent inclure à la fois les glycérides uniformes (dans lesquels le constituant acide gras est composé essentiellement d'un seul acide gras) et les glycérides mixtes (c'est-à-dire dans lesquels le constituant acide gras est composé de divers acides gras) et n'importe lequel de leurs dérivés acétylés. Le constituant acide gras peut comprendre à la fois des acides gras saturés et insaturés ayant une longueur de chaîne par exemple en C_6-C_{16}, par exemple en C_8-C_{10}, par exemple en C_8. Le diglycéride caprylique particulièrement approprié est commercialisé par exemple sous la marque Sunfat® GDC-N,

par exemple de la société Taiyo Kagaku Co., Ltd. Sunfat® GDC-N a un indice d'acide d'environ 0,3, une teneur en diglycéride d'environ 78,8% et une teneur en monoester d'environ 8,9%.

iv) Le monoester d'un acide gras en C_6-C_{14} du glycérol. Il peut être obtenu par estérification du glycérol avec une huile végétale suivie par une distillation moléculaire. Les monoglycérides appropriés pour une utilisation dans les compositions de l'invention incluent à la fois les monoglycérides symétriques (c'est-à-dire les β-monoglycérides) et les monoglycérides asymétriques (les α-monoglycérides) et leurs dérivés acétylés. Ils incluent également les glycérides uniformes (dans lesquels le constituant acide gras est composé essentiellement d'un seul acide gras) ainsi que les glycérides mixtes (c'est-à-dire dans lesquels le constituant acide gras est composé de divers acides gras) et n'importe lequel de leurs dérivés acétylés. Le constituant acide gras peut inclure à la fois les acides gras saturés et insaturés ayant une longueur de chaîne par exemple en C_8-C_{10}. Les monoglycérides de l'acide caprylique ou de l'acide caprique particulièrement appropriés sont commercialisés par exemple respectivement sous les marques Imwitor® 308 ou Imwitor® 310, par exemple de la société Condea. Par exemple Imwitor® 308 comprend au moins 80% de monoglycérides et a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : glycérol libre : max. 6%, indice d'acide : max. 3, indice de saponification 245-265, indice d'iode : max. 1, teneur en eau : max. 1%. Il comprend en général 1% de glycérol libre, 90% de monoglycérides, 7% de diglycérides, 1% de triglycérides (H. Fiedler, loc cit, vol 1, page 798).

v) Le mélange de mono-, diglycérides d'acides gras en C_6-C_{16}. Les mono-, di-glycérides mixtes appropriés pour une utilisation dans les compositions de l'invention incluent à la fois les mono- et di-glycérides symétriques (c'est-à-

dire les β-monoglycérides et les α, α^1-diglycérides) et les mono- et di-glycérides asymétriques (c'est-à-dire les α-monoglycérides et α,β-diglycérides) et leurs dérivés acétylés. Ils incluent également les glycérides uniformes (dans lesquels le constituant acide gras est composé essentiellement d'un seul acide gras) ainsi que les glycérides mixtes (c'est-à-dire dans lesquels le constituant acide gras est composé de divers acides gras) et l'un quelconque de leurs dérivés acétylés. Le constituant acide gras peut inclure à la fois les acides gras saturés et insaturés ayant une longueur de chaîne par exemple en C_8-C_{10}. Sont particulièrement appropriés les mono- et di-glycérides mixtes de l'acide caprylique et de l'acide caprique par exemple ceux commercialisés sous la marque Imwitor® 742, par exemple de la société Condea. Imwitor® 742 comprend par exemple au moins 45% de monoglycérides et a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : glycérol libre : max. 2%, indice d'acide : max. 2, indice de saponification 250-280, indice d'iode : max. 1, teneur en eau : max. 2% (H. Fiedler, loc cit, vol 1, page 798). Est aussi approprié un mono/diglycéride de l'acide caprylique/caprique dans du glycérol, par exemple celui commercialisé sous la marque Capmul® MCM par exemple de la société Abitec Corporation. Capmul® MCM a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : indice d'acide : max. 2,5, alphamono (comme oléate) min. 80%, glycérol libre : max. 2,5%, indice d'iode : max. 1, distribution de la longueur de chaîne : acide caproïque (C6) : max. 3%, acide caprylique (C8) : min. 75%, acide caprique (C10) min. 10%, acide laurique (C12) : max. 1,5%, humidité (par Karl Fisher) : max. 0,5% (information du fabricant).

vi) Le monoester d'un acide gras en C_6-C_{12} du propylèneglycol. Le constituant acide gras peut inclure à la fois des acides gras saturés et insaturés ayant une longueur de chaîne par exemple en C_8-C_{12}. Sont particulièrement appropriés

les monoesters de l'acide caprylique et de l'acide laurique du propylèneglycol commercialisés par exemple sous les marques Sefsol® 218, Capryol® 90 ou Lauroglycol® 90, par exemple de la société Nikko Chemicals Co. Ltd. ou de la société Gattefossé. Le Lauroglycol® 90 a par exemple les données caractéristiques supplémentaires suivantes : indice d'acide : max. 8, indice de saponification 200-220, indice d'iode : max. 5, teneur en propylèneglycol libre : max. 5%, teneur en monoester min. 90%, Sefsol® 218 a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : indice d'acide : max. 5, indice d'hydroxy 220-280 (H. Fiedler, loc cit, vol 2, page 906 ; information du fabricant).

vii) Les acides gras et/ou les alcools. Les acides gras peuvent être obtenus par hydrolyse de diverses graisses ou huiles animales et végétales telle que l'huile d'olive, suivie par la séparation des acides liquides. Le constituant acide gras/alcool peut comprendre à la fois des acides gras mono- ou di-insaturés/alcools ayant une longueur de chaîne par exemple en C_6-C_{20}. Sont particulièrement appropriés par exemple l'acide oléique, l'aclool oleylique, l'acide linoléique, l'acide caprique, l'acide caprylique, l'acide caproïque, le tétradécanol, le dodécanol ou le décanol. L'acide oléylique est par exemple commercialisé sous la marsue HD-Eutanol® V par exemple de la société Henkel KGaA. L'alcool oléylique a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : indice d'acide : max. 0,1, indice d'hydroxy d'environ 210, indice d'iode d'environ 95, indice de saponification : max. 1, $D.^{20}$ d'environ 0,849,n_D^{20} 1,462, poids moléculaire 268, viscosité (20°) d'environ 35mPas (information du fabricant). L'acide oléique a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : poids moléculaire 282,47, $D.^{20}$ 0,895, n_D^{20} 1,45823, indice d'acide 195-202, indice d'iode 85-95, viscosité (25°) 26 mPas (H. Fiedler, loc cit, vol 2, page 1112 ; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc cit, page 325).

viii) La N-alkylpyrrolidone. Est particulièrement appropriée par enxemple la N-méthyl_2-pyrrolidone, par exemple telle que commercialisée sous la marque Pharmasolve™, par exemple de la société International Specialty Products (ISP). La N-méthylpyrrolidone a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : poids moléculaire 99,1, $D.^{25}$ 1,027-1,028, pureté (comme % de surface par CPV) (y compris les isomères méthyliques) min. 99,85% (H. Fiedler, loc cit, vol 2, page 1004 ; information du fabricant).

ix) Le triacétate du glycérol ou la (1,2,3)-triacétine. On peut l'obtenir par estérification de glycérine avec un anhydride acétique. Le triacétate du glycérol est commercialisé par exemple sous la marque Priacétine® 1580 de la société Unichema International, ou comme Triacétine de Eastman de la société Eastman ou de la société Courtaulds Chemicals Ltd. Le triacétate du glycérol a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : poids moléculaire 218,03, $D.^{20,3}$, 1,159-1,163 ; n_D^{20} 1,430-1,434, teneur en eau :max.0,2%, viscosité (25°) 17,4 mPas, indice d'acide : max. 0,1, indice de saponification d'environ 766-774, teneur en triacétine min. 97% (H. Fiedler, loc cit, vol 2, page 1580 ; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc cit, page 534 ; information du fabricant).

x) L'alcool benzylique. Il peut être obtenu par distillation de chlorure de benzyle avec du carbonate de potassium ou de sodium. L'alcool benzylique est commercialisé par exemple par la société Merck. L'alcool benzylique a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : poids moléculaire 108,14, D. 1,043-1,049, n_D 1,538-1,541 (H. Fiedler, loc cit, vol 1, page 238 ; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc cit, page 35).

xi) L'éther ou ester d'alkylène-polyol. Il peut s'agir avantageusement du C_{3-5}-alkylène-triol, en particulier un éther ou ester du glycérol. L'éther ou ester du C_{3-5}alkylène-triol approprié inclut les éthers ou esters mixtes, c'est-à-dire les composants incluant d'autres ingrédients éther ou ester, par exemple les produits de transestérification des esters de C_{3-5}alkylène-triol avec d'autres mono-, di- ou polyols.

Les éthers ou esters d'alkylène-polyol particulièrement appropriés sont les esters mixtes d'acides gras de C_{3-5}alkylène-triol/poly-(C_{2-4}alkylène)glycols, spécialement les esters mixtes d'acides gras glycérol/polyéthylène- ou polypropylèneglycol.

L'éther ou ester d'alkylène-polyol spécialement approprié pour une utilisation selon la présente invention inclut les produits pouvant être obtenus par transestérification de glycérides, par exemples de triglycérides, avec des poly-(C_{2-4}alkylène)glycols, par exemple des polyéthylèneglycols et, éventuellement, du glycérol.

De tels produits de transestérification sont généralement obtenus par alcoolyse de glycérides, par exemple de triglycérides, en présence d'un poly-(C_{2-4}-alkylène)glycol, par exemple de polyéthylèneglycol et, éventuellement, de glycérol (c'est-à-dire pour effectuer la transestérification du glycéride en composant poly-alkylèneglycol/glycérol, c'est-à-dire via poly-alkylèneglycolyse/glycérolyse).

En général, une telle réaction est effectuée par réaction des composants indiqués (le glycéride, le polyalkylèneglycol et, éventuellement, le glycérol) à une température élevée, sous atmosphère inerte et sous agitation continue.

Les glycérides préférés sont les triglycérides d'acides gras, par exemple les triglycérides d'acides gras en C_{10}-C_{22}, y compris les huiles naturelles et hydrogénées, en particulier les huiles végétales. Comme huiles végétales appropriées, on peut citer par exemple, l'huile d'olive, l'huile d'amande, l'huile d'arachides, l'huile de coco, l'huile de palme, l'huile de soja et l'huile de germe de blé et, en particulier, les huiles naturelles ou hydrogénées riches en restes d'un ester d'un acide gras en C_{12}-C_{18}.

Les polyalkylèneglycols préférés sont les polyéthylèneglycols, en particulier les polyéthylèneglycols ayant un poids moléculaire compris entre environ 500 et environ 4000, par exemple entre environ 1000 et environ 2000.

Les éthers ou esters d'alkylène-polyol appropriés incluent ainsi des mélanges d'esters de C_{3-5}alkylène-triol, par exemple les mono-, di- et tri-esters en une quantité relative variable, et les mono- et di-esters de poly(C_{2-4}alkylène)-glycols, en association avec de faibles quantités de C_{3-5}alkylène-triol libre et de poly-(C_{2-5}alkylène)glycol libre. Comme indiqué plus haut, le reste alkylène-triol préféré est le glycérol ; les restes de polyalkylèneglycols préférés sont le polyéthylèneglycol, en particulier avec un poids moléculaire compris entre environ 500 et environ 4000 ; et les restes d'acides gras préférés sont les restes d'esters d'acides gras en C_{10}-C_{22}, en particulier les restes d'esters d'acides gras en C_{10}-C_{22} saturés.

Les éthers ou esters d'alkylène-polyols particulièrement appropriés peuvent donc être définis comme étant des produits de transestérification d'une huile végétale naturelle ou hydrogénée et de polyéthylèneglycol et, éventuellement, de glycérol ; ou comme des compositions constituées, en totalité ou en partie, de mono-, di- et tri-esters d'acides gras en C_{10}-C_{22} du glycérol et de mono- et di-esters d'acides gras en C_{10}-C_{22} du polyéthylèneglycol (éventuellement avec par exemple de faibles quantités de glycérol libre et de polyéthylèneglycol libre).

Les huiles végétales, les polyéthylèneglycols ou les restes du polyéthylèneglycol et les restes d'acides gras préférés en rapport avec les définitions ci-dessus, sont indiqués plus haut. Les éthers ou esters d'alkylène-polyols ci-dessus particulièrement appropriés pour une utilisation selon la présente invention, sont ceux connus et commercialisés sous la marque Gelucire®, par exemple de la société Gattefossé, en particulier les produits suivants :

a) Gelucire® 33/01 Point de fusion = environ 33-38°C et indice de saponification = environ 240-260 ;

b) Gelucire® 35/10 Point de fusion = environ 29-34°C et indice de saponification = environ 120-140 ;

c) Gelucire® 37/02 Point de fusion = environ 34-40°C et indice de saponification = environ 200-220 ;

d) Gelucire® 42/12 Point de fusion = environ 41-46°C et indice de saponification = environ 95-115 ;

e) Gelucire® 44/14 Point de fusion = environ 42-46°C et indice de saponification = environ 75-95 ;

f) Gelucire® 46/07 Point de fusion = environ 47-52°C et indice de saponification = environ 125-145 ;

g) Gelucire® 48/09 Point de fusion = environ 47-52°C et indice de saponification = environ 105-125 ;

h) Gelucire® 50/02 Point de fusion = environ 48-52°C et indice de saponification = environ 180-200 ;

i) Gelucire® 50/13 Point de fusion = environ 46-41°C et indice de saponification = environ 65-85 ;

j) Gelucire® 53/10 Point de fusion = environ 48-53°C et indice de saponification = environ 95-115 ;

k) Gelucire® 62/05 Point de fusion = environ 60-65°C et indice de saponification = environ 70-90 ;

Les produits (a) à (j) ci-dessus, ont tous un indice d'acide : max. 2. Le produit (k) a un indice d'acide : max. 5. Les produits (b), (c) et (f) à (j) ci-dessus ont tous un indice d'iode : max. 3. Le produit (a) a un indice d'iode : max. 8. Les produits (d) et (e) ont un indice d'iode : max. 5 ou 2. Le produit (k) a un indice d'iode : max. 10.

Les éthers ou esters d'alkylène-polyols ayant un indice d'iode : max. 2 sont en général préférés. On notera que les mélanges d'éthers ou esters d'alkylène-polyols tels que définis peuvent également être utilisés dans les compositions de l'invention.

Les produits Gelucire® sont des matières cireuses semi-solides inertes ayant un caractère amphiphilique. Ils sont identifiés par leur point de fusion et leur valeur HLB. La plupart des qualités de Gelucire® sont des glycérides polyglycolisés saturés pouvant être obtenus par polyglycolyse d'huiles végétales hydrogénées naturelles avec des polyéthylèneglycols. Ils se composent d'un mélange de mono-, di- et tri-glycérides et de mono- et di-esters d'acides gras du polyéthylèneglycol. Est particulièrement approprié Gelucire® 44/14 qui a un point de fusion nominal de 44°C et une HLB de 14. Il est dérivé de la réaction des huiles de palmistes hydrogénées et/ou d'huiles de palme hydrogénées avec du polyéthylèneglycol 1500. Il comprend environ 20% de mono-, di- et triglycérides, 72% de mono- et di-esters d'acides gras du polyéthylène-glycol 1500 et 8% de polyéthylèneglycol 1500 libre. La distribution de l'acide gras pour le Gelucire® 44/14 est la suivante : 4-10 C_8, 3-9 C_{10}, 40-50 C_{12}, 14-24 C_{14}, 4-14 C_{16}, 5-15 C_{18}. Gelucire® 44/14 a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : indice d'acide : max. 2, indice d'acide : max. 2, indice de saponification 79-93, indice d'hydroxy 36-56, indice de

peroxyde : max. 6, impuretés alcalines : max. 80, teneur en eau : max. 0,50, teneur en glycérol libre : max. 3, teneur en monoglycérides 3,0-8,0 (H. Fiedler, loc cit, vol. 1, page 676 ; information du fabricant).

Bien que n'importe quel composant pharmaceutiquement acceptable choisi parmi le groupe spécifié plus haut puisse être utilisé dans la composition de l'invention, certains composants sont préférés. Ils incluent le citrate de triéthyle, le citrate d'acétyle et de triéthyle, la N-méthylpyrrolidone, le triacétate de glycérol, l'alcool benzylique, le Cetiol® HE, l'acide oléique ou l'éther ou ester d'alkylène-polyol, par exemple les glycérides polyglycolisés. On préfère le citrate de triéthyle, le citrate d'acétyle et de triéthyle, la N-méthylpyrrolidone, l'alcool benzylique, le Cetiol® HE ou l'acide oléique.

Le second composant peut également comprendre un co-composant qui peut être hydrophile, par exemple choisi parmi le Transcutol (qui répond à la formule C_2H_5-[O-$(CH_2)_2$]$_2$-OH), le Glycofurol (également connu comme éther polyéthylène-glycolique de l'alcool tétrahydrofurfuryle) et le 1,2-propylèneglycol. Le second composant peut inclure d'autres co-composants hydrophiles, par exemple des alcanols inférieurs tel que l'éthanol. Ces co-composants seront en général présents en remplacement partiel d'autres composants du second composant. Bien que l'utilisation d'éthanol dans les compositions ne soit pas essentielle, elle s'est avérée être particulièrement avantageuse lorsqu'on prépare les compositions sous forme encapsulée dans de la gélatine molle, pour améliorer les caractéristiques de conservation, en particulier pour réduire le risque de précipitation de l'agent actif suite aux procédures d'encapsulation. Ainsi la stabilité de la durée d'utilisation peut être prolongée en utilisant de l'éthanol ou quelques autres de ces co-composants comme ingrédient supplémentaire du second composant. Selon une autre alternative, l'éthanol peut représenter de 0 à 60% en poids du second composant, de préférence de 20 à environ 55% en poids et plus préférablement

d'environ 40 à 50% en poids. De faibles quantités de polyéthylèneglycols liquides peuvent également être inclues dans le second composant.

Le document GB 2 222 770 décrit une grande variété de composants lipophiles appropriés pour une utilisation dans la présente invention. Les exemples représentatifs de composants lipophiles sont :

(i) les triglycérides d'acides gras à chaîne moyenne, par exemple en C_6-C_{12}, par exemple Myglyol® 812, et/ou

(ii) les mono-, di-, tri-glycérides mixtes, par exemple en C_6-C_{20}, par exemple en C_{16}-C_{18}, par exemple Maisine®, et/ou

(iii) les huiles végétales éthoxylées transestérifiées, par exemple Labrafil®, et/ou

(iv) les monoesters d'acides gras du propylèneglycol, par exemple en C_{14}-C_{18}, par exemple l'hydroxystéarate du propylèneglycol, l'isostéarate du propylène-glycol, le ricinoléate du propylèneglycol, le stéarate du propylèneglycol, et/ou

(v) les diesters d'acides gras du propylèneglycol, par exemple en C_6-C_{20}, par exemple C_8-C_{12}, par exemple le dicaprylate du propylèneglycol, par exemple Myglyol® 840, ou le dilaurate du propylèneglycol, et/ou

(vi) les composés estérifiés d'un acide gras et d'un alcool primaire, par exemple les acides gras en C_8-C_{20}, et les alcools en C_2-C_3, par exemple le linoléate d'éthyle, et/ou

(vii) le mono- et/ou di-glycéride, par exemple un mélange de mono- et di-glycérides avec par exemple un monoglycéride d'un acide gras en C_{18} comme composant principal, par exemple GMOrphic®-80 ou Tegin® O.

Les composants lipophiles préférés sont les triglycérides d'acides gras à chaîne moyenne, les mono-, di-, tri-glycérides mixtes et les huiles végétales éthoxylées transestérifiées.

Comme triglycéride d'un acide gras à chaîne moyenne dans le composant lipophile, on peut utiliser un triglycéride d'un acide gras saturé ayant de 6 à 12 atomes de carbone, par exemple de 8 à 10. Les triglycérides d'un acide gras à chaîne moyenne appropriés sont ceux connus et commercialisés sous les marques Acomed®, Myritol®, Captex®, Neobee® M 5 F, Miglyol® 810, Miglyol® 812, Miglyol® 818, Mazol®, Sefsol® 860, Sefsol® 870, Miglyol® 812 étant particulièrement préféré. Miglyol® 812 est une huile de coco fractionnée comprenant des triglycérides de l'acide caprylique et de l'acide caprique et ayant un poids moléculaire d'environ 520 daltons. La composition d'acide gras = C_6 max. environ 3%, C_8 environ 50 à 65%, C_{10} environ 30 à 45%, C_{12} max. 5% ; indice d'acide environ 0,1 ; indice de saponification environ 330 à 345 ; indice d'iode : max. 1. Le Miglyol® 812 est disponible auprès de la société Condea. Neobee® M 5 F est un triglycéride fractionné de l'acide caprylique et de l'acide caprique obtenu de l'huile de coco ; indice d'acide : max. 0,2 ; indice de saponification environ 335 à 360 ; indice d'iode : max. 0,5 ; teneur en eau : max. 0,15% ; $D.^{20}$ 0,930-0,960, n_D^{20} 1,448-1,451 (information du fabricant). Neobee® M 5 F est disponible auprès de la société Stepan Europe.

Ces triglycérides sont décrits dans Fiedler, H.P. loc cit, dont le contenu est incorporé à titre de référence.

Les mono-, di-, tri-glycérides mixtes appropriés sont ceux connus et commercialisés sous la marque Maisine® de la société Gattefossé. Il s'agit des produits de transestérification de l'huile de maïs avec du glycérol. De tels produits sont constitués essentiellement des mono-, di- et tri-glycérides de l'acide linoléique

et de l'acide oléique ensemble avec de faibles quantités de mono-, di- et triglycérides de l'acide palmitique et de l'acide stéarique (l'huile de maïs étant composée elle-même d'environ 56% en poids d'acide linoléique, 30% d'acide oléique, environ 10% d'acide palmitique et environ 3% d'acide stéarique). Les caractéristiques physiques sont : glycérol libre : Max. 10%, monoglycérides environ 40%, diglycérides environ 40%, triglycérides environ 10%, teneur en acide oléique libre environ 1%. Les autres caractéristiques physiques sont : indice d'acide : max. 2 ; indice d'iode de 85-105 ; indice de saponification de 150-175 ; teneur en acide minéral = 0. La teneur en acide gras de la Maisine® est habituellement : acide palmitique environ 11%, acide stéarique environ 2,5%, acide oléique environ 29%, acide linoléique environ 56%, autres environ 1,5% (H. Fiedler, loc cit, vol 2, page 958 ; information du fabricant).

Le composant lipophile peut également comprendre par exemple une huile pharmaceutiquement acceptable, de préférence avec un composant insaturé tel qu'une huile végétale ou une huile de poisson.

Le composant lipophile peut également comprendre des huiles végétales éthoxylées transestérifiées telles que celles obtenues par réaction de diverses huiles végétales naturelle (par exemple l'huile de maïs, l'huile de noyau, l'huile d'amande, l'huile d'arachides, l'huile d'olive, l'huile de soja, l'huile de tournesol, l'huile de carthame et l'huile de palme ou leurs mélanges) avec des polyéthylèneglycols qui ont un poids moléculaire moyen de 200 à 800, en présence d'un catalyseur approprié. Ces procédures sont connues et un exemple est décrit dans le brevet américain 3 288 824. L'huile de maïs éthoxylée transestérifiée est particulièrement préférée.

Les huiles végétales éthoxylées transestérifiées sont connues et commercialisées sous la marque Labrafil® (H. Fiedler, loc cit, vol 2, page 880).

Les exemples sont Labrafil® M 2125 CS (obtenu à partir d'huile de maïs et ayant un indice d'acide inférieur à environ 2, un indice de saponification de 155 à 175, une valeur HLB de 3 à 4 et un indice d'iode de 90 à 110) et Labrafil® M 1944 CS (obtenu à partir d'huile de noyau et ayant un indice d'acide d'environ 2, un indice de saponification de 145 à 175 et un indice d'iode de 60 à 90). Labrafil® M 2130 CS (qui est un produit de transestérification d'un C_{12-18}glycéride avec du polyéthylèneglycol et qui a un point de fusion d'environ 35 à 40°C, un indice d'acide inférieur à environ 2, un indice de saponification de 185 à 200 et un indice d'iode inférieur à environ 3) peut également être utilisé. Lhuile végétale éthoxylée transestérifiée préférée est Labrafil® M 2125 CS qui peut être obtenue par exemple auprès de la société Gattefossé, Saint-Priest Cedex, France.

Les autres composants lipophiles appropriés pour une utilisation dans la présente invention sont par exemple les mono- et di-esters d'acides gras du propylèneglycol tels que le dicaprylate de propylèneglycol (également connu et commercialisé sous la marque Miglyol® 840 par exemple auprès de la société Condea ; (H. Fiedler, loc cit, vol 2, page 1008) ou le dilaurate de propylèneglycol, l'hydroxystéarate de propylèneglycol, l'isostéarate de propylèneglycol, le laurate de propylèneglycol, le ricinoléate de propylèneglycol, le stéarate de propylèneglycol etc... (Fiedler, loc cit, page 1277 et suivantes).

Comme autre composant lipophile, on peut utiliser des composés estérifiés d'un acide gras et d'un alcool primaire. Ils peuvent inclure les composés estérifiés d'un acide gras ayant de 8 à 20 atomes de carbone et un alcool primaire ayant de 2 à 3 atomes de carbone, par exemple le myristate d'isopropyle, le palmitate d'isopropyle, le linoléate d'éthyle, l'oléate d'éthyle etc..., un composé estérifié de l'acide linoléique et d'éthanol étant particulièrement préférés.

Comme composant lipophile, on peut utiliser un mono- et/ou di-glycéride. Un mono- et/ou di-glycéride est par exemple un mélange de mono- et di-esters du glycérol d'un acide gras dans lequel la teneur en monoglycéride est par exemple d'au moins 40%. Il est préférable que les mono- et di-glycérides contiennent un monoglycéride d'un C18 acide gras comme composant principal. Un tel composé est commercialisé sous la marque GMO®AV1 (Croda Co.), ATMOS®300 (ICI Co.), GMOrphic®-80 (Eastman Co.), Tegin®O (Goldschmidt Co.) etc... Par exemple, GMOrphic®-80 (monooléate du glycérol) a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : teneur en monoglycéride min. 94%, C18:1 min. 75%,indice de peroxyde : max. 2,5, C18:2 + C18:3:max. 15%, C16:0 + C18:0 + C20:0:max. 10%, teneur en eau : max. 2%, indice d'acide : max. 3, indice d'iode 65-75, indice de saponification 155-165, glycérol libre : max. 1%, indice d'hydroxy 300-330 (information du fabricant). Tegin®O (oléate du glycérol) a les données caractéristiques supplémentaires suivantes : teneur en monoglycéride 55-65%, indice de peroxyde : max. 10, teneur en eau : max. 1%, indice d'acide : max. 2, indice d'iode 70-76, indice de saponification 158-175, glycérol libre : max. 2% (information du fabricant).

Le mono/diglycéride est habituellement présent en une concentration de 5-10% en poids, par exemple de la composition, du milieu véhiculeur ou du composant lipophile.

Les exemples d'agents tensio-actifs appropriés pour une utilisation dans la présente invention sont :

i) Les produits de réaction de l'huile de ricin naturelle ou hydrognénée avec de l'oxyde d'éthylène. L'huile de ricin naturelle ou hydrogénée peut être mise à réagir avec l'oxyde d'éthylène dans un rapport molaire d'environ 1 :35 à environ 1 :60, avec élimination éventuelle du composant polyéthylèneglycol

des produits. Divers agents tensio-actifs de ce type sont commercialisés. Les huiles de ricin hydrogénées du polyéthylèneglycol commercialisées sous la marque Cremophor® sont spécialement appropriées. Les produits particulièrement appropriés sont Cremophor® RH 40 qui a un indice de saponification d'environ 50 à 60, un indice d'acide inférieur à environ 1, une teneur en eau (Fisher)inférieure à environ 2%, un n_D^{60} d'environ 1,453 à 1,457 et une valeur HLB d'environ 14 à 16 ; et Cremophor® RH 60 qui a un indice de saponification d'environ 40 à 50, un indice d'acide inférieur à environ 1, un indice d'iode inférieur à environ 1, une teneur en eau (Fischer)d'envrion 4,5 à 5,5%, un n_D^{60} d'environ 1,453 à 1,457 et une valeur HLB d'environ 15 à 17. Un produit spécialement préféré de cette classe est Cremophor® RH 40. Sont également appropriées les huiles de ricin avec du polyéthylèneglycol telles que celles commercialisées sous la marque Cremophor® EL qui a un poids moléculaire (par osmométrie en phase vapeur) d'environ 1630, un indice de saponification d'environ 65 à 70, un indice d'acide d'environ 2, un indice d'iode d'environ 28 à 32 et un n_D^{25} d'environ 1,471.

Les produits similaires ou identiques qui peuvent également être utilisés sont commercialisés sous les marques Nikkol® (par exemple Nikko® HCO-40 et HCO-60), Mapeg® (par exemple Mapeg® CO-40h), Incrocas® (par exemple Incrocas® 40), Tagat® (par exemple les esters d'acides gras du polyoxyéthylène et du glycérol, par exemple tagat® RH 40 ; et Tagat® TO, un trioléate du polyoxyéthylène et du glycérol ayant une valeur HLB de 11,3 ; Tagat® RH 40 est préféré) et Simulsol OL-50 (huile de ricin de PEG-40, ayant un indice de saponification d'environ 55 à 65, un indice d'acide : max. 2, un indice d'iode de 25 à 35, une teneur en eau : max. 8%, et une valeur HLB d'environ 13, disponible auprès de la société Seppic). Ces agents tensio-actifs sont décrits en détail dans Fiedler loc cit.

ii) Les esters d'acide gras d'un polyoxyéthylène-sorbitane, par exemple les mono- et tri-esters de l'acide laurique, palmitique, stéarique et oléique, par exemple ceux connus et commercialisés sous la marque Tween® (Fiedler, loc cit, page 1615 et suivantes) comprenant les produits Tween®

20 [monolaurate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane],
21 [monolaurate de polyoxyéthylène(4)-sorbitane],
40 [monopalmitate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane],
60 [monostéarate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane],
65 [tristéarate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane],
80 [monooléate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane],
81 [monooléate de polyoxyéthylène(5)-sorbitane],
85 [trioléate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane],

Les produits spécialement préférés de cette classe sont Tween® 40 et Tween® 80.

iii) Les esters d'acides gras d'un polyoxyéthylène, par exemple les esters de l'acide stéarique avec un polyoxyéthylène tels que ceux connus et commercialisés sous la marque Myrj® (Fiedler, loc cit, 2, page 1042). Un produit spécialement préféré de cette classe est Myrj® 52 ayant un D^{25} d'environ 1,1, un point de fusion d'environ 40 à 44°C, une valeur HLB d'environ 16,9, un indice d'acide d'environ 0 à 1 et un indice de saponification d'environ 25 à 35.

iv) Les copolymères polyoxyéthylène/polyoxypropylène et les copolymères séquencés polyoxyéthylène/polyoxypropylène, les poloxamers, par exemple ceux connus et commercialisés sous les marques Pluronic®, Emkalyx®

(Fiedler, loc cit, 2, page 1203). Un produit spécialement préféré de cette classe est Pluronic® F68 (poloxamer 188) ayant un point de fusion d'environ 52°C et un poids moléculaire d'environ 6800 à 8975. Un autre produit préféré de cette classe est Synperonic® PE L44 (poloxamer 124).

v) Le dioctylsulfosuccinate de sodium du type connu et commercialisé sous la marque Aerosol OT® par exemple de la société American Cyanamid Co. (Fiedler, loc cit, 1, page 118) ou le di-[2-éthylhexyl]-succinate (Fiedler, loc cit, 1, page 487).

vi) Les phospholipides, en particulier les lécithines (Fiedler, loc cit, 2, page 910, 1184). Les lécithines appropriées incluent en particulier les lécithines de soja.

vii) Les esters d'acides gras avec du sorbitane, par exemple les monoesters d'acides gras en C_{12-18} avec du sorbitane, ou les tri-esters d'acides gras en C_{12-18} avec du sorbitane tels que ceux connus et commercialisés sous la marque Span® par exemple de la société ICI. Un produit spécialement préféré de cette classe est par exemple Span® 20 (monolaurate du sorbitane)ou Span® 80 (monooléate du sorbitane) (Fiedler, loc cit, 2, page 1430 ; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc cit, page 473).

viii) Les monoesters polyoxyéthyléniques d'un acide gras en C_{10} à C_{22} saturé, par exemple un acide gras en C_{18} substitué par exemple par un groupe hydroxy ; par exemple l'ester du PEG de l'acide 12-hydroxy-stéarique, par exemple d'un PEG d'un PM d'environ 600-900, par exemple de 660 daltons, par exemple Solutol® HS 15 de la société BASF, Ludwigshafen, Allemagne.

ix) Les éthers alkyliques du polyoxyéthylène, par exemple les éthers polyoxyéthylèneglycoliques de C_{12} à C_{18}-alcools, par exemple l'éther polyoxyl-2-, 10- ou 20-cétylique ou l'éther polyoxyl-4- ou 23-laurylique, ou l'éther polyoxyl-2-, 10- ou 20-oléylique, ou l'éther polyoxyl-2-, 10-, 20- ou 100-stéarylique, tels que ceux connus et commercialisés sous la marque Brij® par exemple de la société ICI. Un produit spécialement préféré de cette classe est par exemple Brij® 35 (éther polyoxyl 23-laurylique) ou Brij® 98 (éther polyoxyle 20-oléylique) (Fiedler, loc cit, 1, page 259 ; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc cit, page 367).

Les produits similaires qui peuvent aussi être utilisés sont les éthers alkyliques de polyoxyéthylène/polyoxypropylène, par exemple les éthers de polyoxyéthylène/polyoxypropylène de C_{12} à C_{18}-alcools, par exemple l'éther 4-cétylique du polyoxyéthylène-20-polyoxypropylène connu et commercialisé sous la marque Nikkol PBC® 34, par exemple de la société Nikko Chemicals Co., Ltd. (Fiedler, loc cit, vol 2, page 1239).

x) Les esters de l'acide succinique avec du polyéthylèneglycol-tocophérol solubles dans l'eau (TPGS), par exemple avec un degré de polymérisation d'environ 1000, disponible par exemple auprès de la société Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Texas, USA.

Xi) Les esters d'acides gras du polyglycérol, avec par exemple de 2 à 20, par exemple 10 unités de glycérol. Le constituant acide gras peut inclure à la fois des acides gras saturés et insaturés ayant une longueur de chaîne par exemple en C_8-C_{18}. Sont particulièrement appropriés par exemple le monolaurate de décaglycérol ou le monomyristate de décaglycérol, connus et commercialisés respectivement sous les marques Decaglyn® 1-L ou

Decaglyn® 1-M, par exemple de la société Nikko Chemicals Co., Ltd. (Fiedler, loc cit, vol. 2, page 1228).

xii) L'ester d'un acide gras du polyéthylèneglycol et du glycérol. L'ester d'un acide gras peut inclure un mono et/ou un di et/ou tri-ester d'un acide gras. Le constituant acide gras peut inclure à la fois les acides gras saturés et insaturés ayant une longueur de chaîne par exemple en C_{12}-C_{18}. Les polyéthylèneglycols peuvent avoir par exemple de 10 à 40 unités [CH_2-CH_2-O], par exemple 15 ou 30 unités. Sont particulièrement appropriés le monostéarate du polyéthylèneglycol (15)-glycérol ou le monooléate du polyéthylèneglycol (15)-glycérol commercialisés respectivement par exemple sous les marques TGMS®-15 ou TGMO®-15, par exemple auprès de la société Nikko Chemicals Co., Ltd. Est également approprié le monooléate du polyéthylèneglycol (30)-glycérol commercialisé par exemple sous la marque Tagat® O, par exemple auprès de la société Goldschmidt (H. Fiedler, loc cit, vol. 2, pages 1502-1503).

xiii) Les stérols et leurs dérivés, par exemple les cholestérols et leurs dérivés, en particulier les phytostérols, par exemple les produits comprenant le sitostérol, le campestérol ou le stigmastérol et leurs produits d'addition d'oxyde d'éthylène, par exemple les stérols du soja et leurs dérivés, par exemple les stérols du polyéthylèneglycol, par exemple les phytostérols du polyéthylèneglycol ou les stérols du polyéthylèneglycol-soja. Les polyéthylèneglycols peuvent avoir par exemple de 10 à 40 unités [CH_2-CH_2-O], par exemple 25 ou 30 unités. Est particulièrement approprié le phytostérol du polyéthylèneglycol (30) commercialisé par exemple sous la marque Nikkol PBS®-30, par exemple auprès de la société Nikko Chemicals Co., Ltd. Est également approprié le stérol du polyéthylèneglycol (25)-soja,

commercialisé par exemple sous la marque Generol® 122 E 25, par exemple auprès de la société Henkel (H. Fiedler, loc cit, vol. 1, page 680).

On notera que les agents tensio-actifs peuvent être des mélanges complexes contenant des produits secondaires ou des produits de départ qui n'ont pas réagi impliqués dans leur préparation, par exemple les agents tensio-actifs préparés par polyoxyéthylation peuvent contenir un autre produit secondaire, par exemple du polyéthylèneglycol.

Un agent tensio-actif ayant une balance hydrophile-lipophile (HLB) de 8 à 17 est préféré. La valeur HLB est de préférence la valeur HLB moyenne.

L'agent tensio-actif choisi a de préférence une balance hydrophile-lipophile (HLB) d'au moins 10, par exemple le Cremophor.

De préférence, la proportion relative du ou des composant(s), du composant lipophile et de l'agent tensio-actif se situe dans la zone de « micro-émulsion » selon un diagramme ternaire. Les compositions ainsi obtenues sont des pré-concentrés de micro-émulsions de stabilité élevée qui sont capables, ajoutés à de l'eau, de fournir des micro-émulsions ayant une dimension moyenne des particules <200 nm.

Les diagrammes ternaires habituels, par exemple les diagrammes à phase, peuvent être générés de manière habituelle, par exemple comme décrit dans les documents GB 2 222 770 ou WO 96/13273.

Bien que n'importe quel composant pharmaceutiquement acceptable choisi parmi le groupe spécifié plus haut puisse être utilisé comme second composant dans une telle composition, certains composants sont préférés. Ils incluent Sunfat®

GDC-N, Lauroglycol® 90, l'alcool oléylique, l'acide oléique, l'éther ou l'ester d'alkylène-polyol, par exemple les glycérides polyglycolisés.

Les compositions peuvent être formulées de manière habituelle en utilisant des recettes telles que celles décrites dans le document WO 97/36610 (PCT/KR/98)dont le contenu est incorporé à titre de référence, en remplaçant le carbonate de propylène par le second composant.

Si nécessaire, du polyéthylèneglycol ayant un point d'ébullition élevé, est non volatil et un solvant pour la cyclosporine, peut également être présent. Dans la composition de la présente invention, bien que n'importe quel polyéthylèneglycol qui peut être liquéfié puisse être utilisé, on peut utiliser de préférence du polyéthylèneglycol (PEG) ayant un poids moléculaire de 200 à 600, en particulier un PEG 200.

Dans la présente invention, selon un autre aspect, on peut utiliser un mélange de polyéthylèneglycol et du second composant comme composant dans la présente invention et on peut le combiner en général dans un rapport de 1:0,1-5, de préférence de 1:0-3, spécialement de 1:0,2-2, en poids.

Dans la composition de la présente invention, selon un autre aspect, le second composant peut être utilisé de préférence dans un rapport de 0,1 à 10 parties en poids, plus préférablement de 0,5 à 8 parties en poids et spécialement de 1 à 5 parties en poids, par 1 partie en poids de cyclosporine.

Le troisième composant qui peut être utilisé dans l'émulsion, par exemple dans le pré-concentré de micro-émulsion de la présente invention, est un composant lipophile, par exemple une huile. Comme composant lipophile, par exemple une huile, dans la présente invention, on peut utiliser un composé seul ou un mélange de

deux ou plusieurs composés choisis parmi le groupe comprenant les composés estérifés d'un acide gras et d'un alcool primaire, les triglycérides d'un acide gras à chaîne moyenne (lorsqu'ils sont présents) et les monoglycérides d'un acide gras. Le composé estérifié d'un acide gras et d'un alcool primaire qui peut être utilisé dans la présente invention peut inclure un composé estérifié d'un acide gras ayant de 8 à 20 atomes de carbone et un alcool primaire ayant 2 à 3 atomes de carbone, par exemple le pyristate d'isopropyle, le palmitate d'isopropyle, le linoléate d'éthyle, l'oléate d'éthyle etc..., un composé estérifié de l'acide linoléique et d'éthanol étant particulièrement préférable. En outre, comme triglycéride d'un acide gras à chaîne moyenne (lorsqu'il est présent), on peut utiliser un triglycéride d'un acide gras saturé ayant de 8 à 10 atomes de carbone, un triglycéride de l'acide caprylique/caprique étant spécialement utilisé comme triglycéride d'une huile végétale d'un acide gras saturé. Dans la présente invention, le monoglycéride d'acide gras qui peut aussi être utilisé comme composant lipophile, par exemple une huile, inclut un monoglycéride d'un acide gras ayant de 18 à 20 atomes de carbone, en particulier un monoglycéride de l'acide oléique.

Dans le pré-concentré de micro-émulsion de la présente invention, le composant lipophile, par exemple une huile, peut être utilisé dans un rapport de 1 à 10 parties en poids, de préférence de 2 à 6 parties en poids, pour 1 partie en poids de cyclosporine.

Dans le mélange huileux utilisé comme composant lipophile par exemple une huile de la présente invention, le rapport de mélange du monoglycéride d'un acide gras au composé estérifié d'un acide gras et d'un alcool primaire au triglycéride d'un acide gras à chaîne moyenne (lorsqu'il est présent) peut être en général de l'ordre de 1:0, 1-5:0,1-10, de préférence de l'ordre de 1:0,1-3,0:0,1-3,0, en poids.

Le quatrième composant qui peut être utilisé dans la composition de la présente invention est un agent tensio-actif. Les agents tensio-actifs appropriés pour une utilisation dans la présente invention incluent n'importe lequel des agents tensio-actifs pharmaceutiquement acceptables ayant une valeur HLB (Balance Hydrophile-Lipophile) de 8 à 17, qui sont capables d'émulsionner de façon stable la portion lipophile de la composition comprenant le composant lipophile par exemple une huile, contenant la cyclosporine et la portion comprenant le second composant et le co-tensio-actifs dans de l'eau pour former une micro-émulsion stable. Les exemples d'agents tensio-actifs préférés de la présente invention incluent les produits du polyoxyéthylène d'huiles végétales naturelles ou hydrogénées, les esters d'acides gras du polyoxyéthylène-sorbitane etc..., par exemple Nikkol® HCO-50, Nikkol® HCO-40, Nikkol® HCO-60, Tween® 20, Tween® 21, Tween® 40, Tween® 60, Tween®80, Tween® 81 etc... On peut utiliser par exemple une huile de ricin hydrogénée du polyoxyéthylène (50)- ou du polyoxyéthylène (40) commercialisée respectivement sous les marques Nikkol® HCO-50 ou Nikkol® HCO-40, (Nikko Chemical Co., Ltd.)et un monolaurate du polyoxyéthylène(20)-sorbitane commercialisé sous la marque Tween® 20 (ICI Chemicals) ayant un indice d'acide inférieur à 1, un indice de saponification d'environ 48-56, un indice d'hydroxy d'environ 45-55 et une valeur de pH (5%) de 4,5-7,0.

En outre, lorsque le mélange de deux agents tensio-actifs, c'est-à-dire l'huile de ricin hydrogénée du polyoxyéthylène (50) et le monolaurate de polyoxyéthylène (20)-sorbitane, est utilisé dans la composition de la présente invention, le rapport constitutionnel de l'huile de ricin hydrogénée du polyoxyéthylène (50) au monolaurate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane est de préférence de l'ordre de 1:0,1-5, plus préférablement de l'ordre de 1:0,5-4, spécialement de l'ordre de 1:0,1-0,25 en poids.

Une autre substance qui peut par exemple être utilisée est un co-tensio-actif hydrophile par exemple un copolymère séquencé polyoxyéthylène/polyoxypropylène, un poloxamer, qui est liquide à la température ambiante. Un tel copolymère séquencé est commercialisé sous la marque Pluronic® L10, L31, L35, L43, L44 (poloxamer 124), L101, 31R1, le poloxamer 124 qui est pharmaceutiquement acceptable étant utilisé de préférence comme mélange avec le second composant spécifié plus haut. Le Poloxamer 124 est également commercialisé sous les marques Lutrol® ou Synperonic® PE L44. Le Poloxamer est un agent tensio-actif hydrophile, à poids moléculaire élevé, par exemple de 2000 à 18 000, qui peut être utilisé comme solvant pour des composants médicinaux, des émulsions lipidiques, des bases pour pommades, des liants ou des agents d'enrobage pour les comprimés, des agents de gélification etc... Bien que les propriétés des poloxamers dépendent de leur type, ils sont thermiquement stables avec un point éclair de 260°C. Le Poloxamer 124 se dissout facilement dans des solvants organiques tels que le propylèneglycol ou le xylène, contrairement aux autres poloxamers. En outre, comparé aux autres solvants utilisés dans la technique antérieure des formulations de la cyclosporine, le poloxamer n'est pas hygroscopique. Il ne change donc pas le rapport constitutionnel par dissolution de l'enveloppe de gélatine, par perméation ou évaporation.

Les émulsions, par exemple les compositions de pré-concentrés de micro-émulsions, par exemple celles des exemples ci-après, peuvent avoir de bonnes caractéristiques de stabilité comme indiqué par les essais de stabilité standards, par exemple une bonne stabilité de durée d'utilisation jusqu'à un, deux ou trois ans et même plus. Les compositions de pré-concentrés de micro-émulsions de la présente invention produisent des micro-émulsions stables, par exemple jusqu'à 1 jour ou plus, par exemple un jour.

La composition pharmaceutique peut également inclure d'autres additifs ou ingrédients, par exemple des anti-oxydants (tel que palmitate d'ascorbyle, le butyl-hydroxy-anisol (BHA), le butyl-hydroxy-toluène (BHT) et les tocophérols) et/ou des agents de conservation. Selon un autre aspect, ces additifs ou ingrédients peuvent représenter environ 0,05 à 1% en poids du total de la composition. La composition pharmaceutique peut également inclure des aromatisants ou des édulcorants en une quantité maximale d'environ 2,5 ou 5% en poids par rapport au poids total de la composition. L'anti-oxydant est de préférence l'α-tocophérol (vitamine E).

Des détails sur les excipients de l'invention sont décrits dans Fiedler, H.P. loc cit : « Handbook of Pharmaceutical Excipients », loc cit ; ou peuvent être obtenus auprès des fabricants concernés, le contenu étant incorporé à titre de référence.

Sauf indication contraire, lorsqu'il s'agit d'un groupe terminal, toute chaîne carbonée contient avantageusement de 1 à 18 atomes de carbone, par exemple de 10 à 18 atomes de carbone, lorsqu'il s'agit de l'ossature d'un polymère, elle contient 2 ou 3 atomes de carbone.

On notera que la présente invention comprend :

a) pour le composant 2) l'un quelconque des composants i) à xi) séparément ou en combinaison avec un, deux ou plusieurs des autres composants i) à xi),

b) pour le composant 3), l'un quelconque des composants lipophiles spécifiés plus haut séparément ou en combinaison,

c) pour le composant 4) l'un quelconque des agents tensio-actifs spécifiés plus haut, par exemple les agents tensio-actifs i) à xiii), séparément ou en combinaison.

Les compositions pharmaceutiques se signalent par des propriétés spécialement avantageuses lorsqu'elles sont administrées par voie orale, par exemple en matière de consistance et de degré élevé de biodisponibilité comme il ressort des essais standards de biodisponibilité, par exemple 2 à 4 fois supérieures aux émulsions.

Ces essais sont effectués chez des animaux, par exemple des rats ou des chiens ou sur des volontaires sains en utilisant les méthodes d'HPLC ou un kit d'anticorps monoclonal spécifique ou non spécifique pour déterminer le taux de substance médicamenteuse, par exemple du macrolide dans le sang. Par exemple, la composition de l'exemple 1 administrée par voie orale à des chiens peut donner des valeurs C_{max} élevées de façon surprenante, comme détecté selon la méthode ELISA à l'aide d'un anticorps monoclonal spécifique.

Les paramètres pharmacocinétiques, par exemple l'absorption et les taux dans le sang, sont plus prévisibles de façon surprenante et les problèmes d'administration du type malabsorption peuvent être éliminés ou réduits. En outre, les compositions pharmaceutiques sont efficaces avec des matières tensio-actives, par exemple les sels biliaires présents dans le tractus gastro-intestinal. Cela signifie que les compositions pharmaceutiques sont complètement dispersables dans des systèmes aqueux comprenant de tels tensio-actifs naturels et sont donc capables de fournir des systèmes de micro-émulsions in situ qui sont stables et ne provoquent pas la précipitation de la substance active ou tout autre rupture de la structure des fines particules. La fonction des compositions pharmaceutiques lors d'une administration par voie orale demeure substantiellement indépendante et/ou non modifiée par la présence relative ou l'absence des sels biliaires à n'importe quel moment ou pour tout individu donné.

Les compositions de la présente invention réduisent la variabilité de la réponse à la dose chez un même patient et entre différents patients.

Ladite méthode comprenant l'administration par voie orale d'une composition pharmaceutique par voie orale de la présente invention.

Selon un autre aspect, l'invention concerne également un procédé de production d'une composition pharmaceutique telle que définie plus haut, procédé selon lequel on mélange à fond le second composant (1) ; le composant lipophile (2) et l'agent tensio-actif (3) et on ajoute la substance active, par exemple la cyclosporine ou le composé de la classe des macrolides. Si nécessaire, la composition peut être mise sous forme de doses unitaires, par exemple en remplissant des gélules de gélatine avec la composition.

Eventuellement d'autres composants ou additifs, en particulier co-composant hydrophile, par exemple l'éthanol, peuvent être mélangés avec les composants (1), (2) et (3) ou avec ou après addition de la substance active.

La composition peut être combinée avec de l'eau ou un milieu solvant aqueux afin d'obtenir une émulsion, par exemple une micro-émulsion.

Les présents déposants envisagent également une émulsion, par exemple des compositions de pré-concentrés de micro-émulsions, qui peut être exemptes d'huile de poisson raffinée et/ou d'éthanol et/ou d'huile végétale éthoxylée transestérifiée.

On a également trouvé que des compositions stables contenant des macrolides peuvent être obtenues en formulant le macrolide dans un environnement acide. Dans la description, on considère que les compositions sont stables, lorsque

la substance médicamenteuse à base de macrolide demeure substantiellement intacte après quelques jours ou semaines à la température ambiante (25°C).

L'acide peut être soluble dans un lipide et/ou soluble dans de l'éthanol. L'acide peut être par exemple un acide gras, par exemple l'acide oléique. L'acide peut être un acide carboxylique, par exemple un acide mono-, di- ou tri-carboxylique et de préférence un acide mono- ou dicarboxylique. L'acide peut comprendre un ou plusieurs groupes hydrophiles, par exemple des groupes hydroxy, et de préférence un ou deux groupes hydrophiles. Les acides appropriés pour une utilisation dans la présente invention comprennent l'acide malonique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide D-malique, l'acide L-malique, l'acide citrique, l'acide ascorbique, l'acide succinique, l'acide oxalique, l'acide benzoïque ou l'acide lactique ou un acide avec une valeur Pka similaire, par exemple de 2-7. Les acides préférés comprennent l'acide malonique, l'acide oxalique, l'acide citrique et l'acide lactique. L'acide malonique est particulièrement préféré.

La quantité préférée d'acide peut être déterminée par un essai de routine. Le rapport pondéral du macrolide à l'acide dans les compositions de la présente invention est au maximum de 20:1, par exemple de 1:5 à 5:1, par exemple de 1:1. Selon un autre aspect, l'acide peut être présent en une quantité comprise entre 0,05% et 5% en poids de la composition.

La nature de la composition pharmaceutique n'est pas déterminante. Elle peut être solide, mais est de préférence liquide. Le macrolide peut par exemple être formulé sous forme d'une émulsion, par exemple d'un pré-concentré de micro-émulsion ou d'un pré-concentré d'émulsion tels que définis plus haut, et peut être combiné avec une quantité d'acide. La composition stabilisée par de l'acide peut être administrée par voie entérale, par exemple par voie orale, par exemple sous forme d'une gélule ou d'une solution buvable, ou bien par voie parentérale, par

exemple sous forme d'un concentré d'infusion. L'administration par voie orale est préférée.

L'utilité de toutes les compositions pharmaceutiques de la présente invention peut être mise en évidence par des essais cliniques standards, par exemple des indications connues de doses d'agent actif donnant des taux équivalents d'agent actif dans le sang ; par exemple en utilisant des doses comprises entre 2,5 mg et 1000 mg d'agent actif par jour pour un mammifère de 75 kg, par exemple un adulte, et dans des modèles d'essais standards sur animaux. La biodisponibilité accrue de l'agent actif fournie par les compositions peut être mise en évidence dans des essais standards sur animaux et dans des essais cliniques, par exemple comme décrit plus haut.

La dose optimale d'agent actif à administrer à un patient particulier doit être envisagée avec soin, étant donné que la réponse individuelle au composé macrolide, par exemple la rapamycine, et à son métabolisme, peuvent varier. Il convient de contrôler les taux d'agent actif dans le sérum sanguin par la méthode de dosage radio-immunologique, un essai d'anticorps monoclonal ou d'autres moyens habituels appropriés. Les doses de macrolide sont en général de l'ordre de 1 à 1000 mg par jour, par exemple de 2,5 mg à 1000 mg par jour pour un adulte de 75 kg, de préférence de 25 mg à 500 mg, la dose optimale étant comprise entre environ 50 et 100 mg par jour. On obtient des résultats satisfaisants en administrant environ 75 mg par jour, par exemple sous forme de 2 gélules, l'une contenant 50 mg et l'autre contenant 25 mg ; ou sous forme de 3 gélules contenant chacune 25 mg. Les doses de cyclosporine peuvent être comprises entre 25 et 1000 mg par jour (de préférence entre 50 mg et 500 mg) et la dose de FK 506 peut être comprise entre 2,5 mg et 1000 mg par jour (de préférence de 10 mg à 250 mg). Une dose quotidienne comprise entre 0,5 et 5 mg/kg de poids corporel/jour est indiquée pour l'administration de la 40-0-(2-hydroxy)éthyl-rapamycine.

Les compositions pharmaceutiques sont de préférence mises sous forme de doses unitaires par exemple en les introduisant dans des enveloppes de gélules administrables par voie orale. Il peut s'agir de gélules de gélatine molles ou dures. Lorsque la composition pharmaceutique est sous forme de dose unitaire, chaque dose unitaire contient avantageusement entre 10 et 100 mg d'agent actif, plus préférablement entre 10 et 50 mg ; par exemple 15, 20 25 ou 50 mg. De telles formes de doses unitaires sont appropriées pour une administration de 1 à 5 fois par jour, en fonction de l'objectif particulier du traitement, de la phase du traitement etc...

Toutefois, si nécessaire, les compositions pharmaceutiques peuvent se présenter sous forme de solutions buvables et peuvent comprendre de l'eau ou tout autre système aqueux, pour fournir des systèmes d'émulsions, par exemple de micro-émulsions buvables.

Les compositions pharmaceutiques sont particulièrement utiles pour le traitement et la prévention des conditions décrites page 40 et 41 du document EP 427 680 et pages 5 et 6 du document PCT/EP93/02604, dont les contenus sont incorporés à titre de référence.

Les compositions pharmaceutiques sont particulièrement utiles :

a) pour le traitement et la prévention des rejets de greffes d'organes ou de tissus, par exemple pour le traitement des receveurs des greffes du cœur, du poumon, du cœur-poumon, du foie, des reins, du pancréas, de la peau ou de la cornée. Les compositions pharmaceutiques sont également indiquées pour la prévention de la maladie greffon-versus-hôte qui apparaît suite à une greffe de moelle osseuse ;

b)le traitement et la prévention de maladies auto-immunes ou d'états inflammatoires, en particulier des états inflammatoires ayant une étiologie comprenant une composante auto-immune, comme l'arthrite (par exemple la polyarthrite rhumatoïde, la polyarthrite chronique évolutive et l'arthrite déformante), et les maladies rhumatismales ; et

c) le traitement de la résistance à plusieurs médicaments (MDR).

Les agents actifs macrolides exercent également une activité anti-tumorale et anti-fongique et les compositions pharmaceutiques peuvent donc être utilisées comme agents anti-tumoraux et anti-fongiques.

Toutes les références citées plus haut, spécialement les composés indiqués, sont incorporés dans la description à titre de référence et chacun des composés indiqués peut être utilisé comme macrolide dans les exemples indiqués plus bas.

Exemples

Les exemples suivants illustrent les compositions de l'invention. Sauf indication contraire, les composants sont indiqués en % en poids par rapport à chaque composition.

Miglyol®, 812 de la société Condea, Allemagne.

Labrafil® M 2125 CS, Gelucire® 44/14, Maisine®, Lauroglycol® 90 sont de la société Gattefossé, France.

Tegin® O est un mono-glycéride représentatif qui est pur à environ 55-65 %, le reste contenant des diglycérides, disponible auprès de la société Goldschmidt, Essen, Allemagne.

Neobee® M-5F est de la société Stepan Europe, France.

GMOrphic® 80 est un monoglycéride représentatif qui est pur à environ 94 %, le reste contenant des diglycérides, disponible auprès de la société Eastman Chemicals Co., Kingsport, CN, USA.

Synperonic® PE L44 est un poloxamer représentatif de la société ICI, GB.

Simulsol® Ol-50 est de la société Seppic, France.

Cremophor® RH40 est de la société BASF, Allemagne.

Sunfat® GDC-N est de la société Taiyo Kagaku Co., Japon.

Cetiol® HE est de la société Henkel KgaA, Allemagne.

Les mesures de la granulométrie sont effectuées à 20°C à une dilution de 1 ml de composition dans 10 à 100 ml d'eau par spectroscopie de corrélation de photons par exemple à l'aide de l'appareil Malvern ZetaSizer n°3 de la société Malvern Instruments.

Exemple 1 :

Préparation de solutions buvables

On prépare des compositions avec les composants suivants : certaines compositions sont troubles, mais éventuellement par chauffage à 40°C, par dilution de 1:10, on obtient un liquide non opaque ou translucide qui contient des particules dont la dimension est mesurée avec l'appareil Zetasizer.

COMPOSANT	QUANTITE			
	I	II	III	IV
	%	%	%	%
Cyclosporine A	10	10	10	10
Citrate de triéthyle	10	14	5	5
Cremophor® RH 40	40	43,75	43,11	42,5
Synperonic® PE L 44	5,71	6,00	6,07	6,07
GMOrphic® 80	8	2	-	8,5

Tegin® O	-	-	8,5	-
Labrafil®M 2125 CS	5,71	6,25	5,10	6,07
Miglyol® 812	20,57	18,0	21,86	21,86
Alpha-tocophérol	-	-	0,36	-
Dimension moyenne des gouttelettes (nm)	30	36	32	29

	V	VI
	%	%
Cyclosporine A	10	10
N-méthylpyrrolidone	9	9
Simulsol® OL-50	63	54
Neobee® M-5 F	18	27
Dimension moyenne des gouttelettes (nm)	28	37

	VII	VIII	IX	X
	%	%	%	%
Cyclosporine A	10	5	10	8
Cremophor® RH-40	45	22,5	45	36
Sunfat® GDC-N	27	13,5	-	-
Lauroglycol® 90	-	-	36	28,8
Propylèneglycol	18	9	9	7,2
Gelucire® 44/14	-	50	-	20
Dimension moyenne des gouttelettes (nm)	33	36	31	21

	XI	XII	XIII	XIV
	%	%	%	%
Cyclosporine A	10	8	10	8
Cremophor® RH40	54	43,2	63	50,4
Alcool oléylique	18	14,4	-	-

Acide oléique	-	-	18	14,4
Propylèneglycol	18	14,4	9	7,2
Gelucire® 44/14	-	20	-	20
Dimension moyenne des gouttelettes (nm)	26	18	39	18

	XV	XVI	XVII	XVIII
	%	%	%	%
Cyclosporine A	10	10	10	10
Cremophor® RH40	38,6	38,6	38,6	38,6
Cetiol®HE	9,5	-	-	-
Citrate d'acétyle et de triéthyle	-	9,5	-	-
N-méthylpyrrolidone	-	-	9,5	-
Alcool benzylique	-	-	-	9,5
Ethanol	9,5	9,5	9,5	9,5
Maisine®	32,4	32,4	32,4	32,4
Dimension moyenne des gouttelettes (nm)	34	25	31	30

	XIX	XX
	%	%
Cyclosporine A	10	10
Cremophor® RH40	38,6	38,6
Propylèneglycol	9,5	9,5
Ethanol	9,5	9,5
Acide oléique	17,4	17,4
Labrafil® 1944 CS	15	-
Labrafil® 2125 CS	-	15
Dimension moyenne des gouttelettes (nm)	29	31

Ces compositions peuvent être encapsulées dans des gélules de gélatine dures et molles.

D'autres exemples peuvent être réalisés excluant Synperonic® PE L44, GMOrphic® 80, Tegin® O, Labrafil® M 2125 CS, Alpha-tocophérol, éthanol, propylèneglycol.

D'autres exemples peuvent être faits en remplaçant le citrate de triéthyle, la N-méthylpyrrolidone, Sunfat® GDC-N, Lauroglycol® 90, l'alcool oléylique, Cetiol® HE, le citrate d'acétyle et de triéthyle, l'alcool benzylique ou l'acide oléique par l'un quelconque des composants du second composant spécifiés plus haut.

Les exemples illustrent les compositions utiles par exemple pour la prévention du rejet de greffes ou pour le traitement d'une maladie auto-immune, par administration de 1 à 5 doses unitaires/jour à une dose de 2 à 5 mg/kg par jour. Les exemples décrits se réfèrent en particulier à la cyclosporine, mais des compositions équivalentes peuvent être obtenues en utilisant n'importe quel macrolide ou tout autre agent actif.

Par contrôle visuel après dilution, chacune des compositions forme une micro-émulsion limpide et stable.

Revendications

1. Une composition sous la forme d'un pré-concentré d'émulsion pour une administration par voie orale, comprenant

1) une cyclosporine ou un macrolide et un milieu véhiculeur comprenant

2) un second composant sélectionné parmi le groupe constitué par

(i) le citrate de triéthyle ou le citrate d'acétyle et de triéthyle, et

(ii) le triacétate de glycérol,

3) un composant lipophile, et

4) un agent tensio-actif,

avec la condition que lorsque le composant 2)

(a) est constitué de citrate de triéthyle, ladite composition soit exempte ou substantiellement exempte d'éthanol, et/ou

(b) est constitué de citrate de triéthyle, de citrate d'acétyle et de triéthyle ou de triacétate de glycérol, la cyclosporine n'est pas présente.

2. Une composition sous la forme d'un pré-concentré d'émulsion pour une administration par voie orale, comprenant

1) une cyclosporine ou un macrolide et un milieu véhiculeur comprenant

2) un second composant sélectionné parmi le groupe constitué par

(i) le citrate de triéthyle ou le citrate d'acétyle et de triéthyle,

(ii) le triacétate de glycérol,

3) un composant lipophile sélectionné parmi le groupe constitué par

(i) une huile végétale éthoxylée transestérifiée,
(ii) un mélange de mono-, di-, et tri-glycérides,
(iii) des mono- et di-esters d'acides gras du propylène glycol, et
(iv) des composés d'estérification d'acides gras et d'alcools primaires,

4) un agent tensio-actif,

avec la condition que lorsque le composant 2) est constitué de citrate de triéthyle et que le composant 3) est constitué de monooléate de sorbitane, ladite composition soit exempte ou substantiellement exempte d'éthanol.

3. Une composition sous la forme d'un pré-concentré d'émulsion pour une administration par voie orale, comprenant

1) une cyclosporine ou un macrolide et un milieu véhiculeur comprenant
2) un second composant sélectionné parmi le groupe constitué par
a) (i) le citrate de triéthyle ou le citrate d'acétyle et de triéthyle,
(ii) le triacétate de glycérol, et
un second composant sélectionné parmi le groupe constitué par
b) (iii) l'ester d'un acide gras en C_6-C_{10} du polyéthylène glycol et du glycérol,
(iv) le diester d'un acide gras en C_6-C_{16} du glycérol,
(v) le monoester d'un acide gras en C_6-C_{14} du glycérol,
(vi) un mélange de mono-, diglycérides d'acides gras en C_6-C_{16},
(vii) le monoester d'un acide gras en C_6-C_{12} du propylène glycol,
(viii) les acides gras et les alcools,
(ix) la N-méthyl-pyrrolidone,
(x) l'alcool benzylique, et
(xi) l'éther ou l'ester d'alkylène polyol,
3) un composant lipophile et,
4) un agent tensio-actif.

4. Une composition sous la forme d'un pré-concentré d'émulsion pour une administration par voie orale, comprenant

1) une cyclosporine ou un macrolide et un milieu véhiculeur comprenant
2) un second composant sélectionné parmi le groupe constitué par
(i) le citrate de triéthyle ou le citrate d'acétyle et de triéthyle,

(ii) le triacétate de glycérol,
(iii) l'ester d'un acide gras en C_6-C_{10} du polyéthylène glycol et du glycérol,
(iv) le diester d'un acide gras en C_6-C_{16} du glycérol,
(v) le monoester d'un acide gras en C_6-C_{14} du glycérol,
(vi) un mélange de mono-, diglycérides d'acides gras en C_6-C_{16},
(vii) le monoester d'un acide gras en C_6-C_{12} du propylène glycol,
(viii) les acides gras et les alcools,
(ix) la N-méthyl-pyrrolidone,
(x) l'alcool benzylique, et
(xi) l'éther ou l'ester d'alkylène polyol,

3) un composant lipophile et,

4) un agent tensio-actif,

5) un ou plusieurs antioxydants sélectionnés parmi le groupe constitué par le palmitate d'ascorbyle, le butyl hydroxy anilsole (BHA), le butyl hydroxy toluène (BHT) et les tocophérols pour environ 0,05 à 1 % en poids par rapport au poids total de la composition,

avec la condition que lorsque le composant 2)
(a) est constitué de citrate de triéthyle, ladite composition soit exempte ou substantiellement exempte d'éthanol, et/ou
(b) est constitué d'un mélange de mono-, diglycérides d'acides gras en C_8-C_{10}, ladite composition soit exempte ou substantiellement exempte d'un triglycéride d'un acide gras en C_6-C_{12}.

5. Une composition selon la revendication 5 où l'antioxydant présent est l'α-tocophérol.

6. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la fabrication d'un médicament pour administration orale pour une greffe de cœur ou de rein.

7. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la fabrication d'un médicament pour réduire la variabilité des niveaux de biodisponibilité d'une cyclosporine ou d'un macrolide pour des malades lors d'une thérapie à cyclosporine ou à macrolide.

8. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la fabrication d'un médicament pour administration orale à un malade nécessitant une thérapie à cyclosporine ou à macrolide.

9. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et la prévention d'une affection inflammatoire ou auto-immune ou pour le traitement et la prévention d'un rejet de greffe ou pour le traitement d'une résistance multiple aux médicaments.

10. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant la cyclosporine ou le macrolide dans une quantité de 1 à 15 % en poids de la composition.

11. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant le second composant dans une quantité de 5 à 50 %, le composant lipophile dans une quantité de 5 à 85 %, et l'agent tensio-actif dans une quantité de 5 à 80 % en poids du milieu véhiculeur.

12. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, la proportion relative de la cyclosporine ou macrolide, le second composant, le composant lipophile et l'agent tensio-actif dans ladite composition etant telle que lors de la dilution avec de l'eau dans une proportion de 1 partie en poids de ladite composition à 1 à 10 parties en poids d'eau, une microémulsion huile-dans-eau ayant des particules d'une taille moyenne inférieure à 200 nm, est spontanément formée.

13. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes où la cyclosporine est la Cyclosporine A.

14. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes où le second composant est le citrate de triéthyle.

15. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes où le second composant est le citrate d'acétyle et de triéthyle.

16. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes où le second composant est le triacétate de glycérol.

17. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes où l'agent tensio-actif est sélectionné parmi le groupe constitué par (i) les produits de réaction d'huile végétale naturelle ou hydrogénée avec l'oxyde d'éthylène, et (ii) les esters d'acides gras de polyoxyéthylène sorbitane.

18. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes où les proportions de la cyclosporine ou macrolide : second composant : composant lipophile : agent tensio-actif est dans un rapport 1 : 0,1 à 10 : 1 à 10 : 1 à 10 en poids.

19. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes où un co-agent tensio-actif hydrophile est de plus présent.

20. Utilisation ou composition selon la revendication 20 où le co-agent tensio-actif hydrophile est un copolymère séquencé de polyoxyéthylène et de polyoxypropylène.

21. Utilisation ou composition selon la revendication 20 ou 21 où le second composant et le co-agent tensio-actif hydrophile sont combinés dans un rapport 1 : 0,1 à 5 en poids.

22. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes où un mélange de polyéthylène glycol et de second composant est utilisé.

23. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes sous la forme d'une dose unitaire.

« Nouvelles compositions pharmaceutiques »

ABREGE DESCRIPTIF

La présente invention a pour objet une émulsion, par exemple un préconcentré de micro-émulsion, comprenant un agent actif difficilement soluble et un milieu véhiculeur. L'agent actif peut être par exemple une cyclosporine ou un macrolide.

Pas de dessin.

Numero de la demande nationale

Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2 de la loi belge sur les brevets d'invention du 28 mars 1984

BO 7651
BE 9900732

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
X	EP 0 793 966 A (HANMI PHARMACEUTICAL CO LTD) 10 septembre 1997 (1997-09-10) * page 4, ligne 18 - page 5, ligne 28 * * exemples 2,4,11-14 * * revendications *	1-3,5, 7-10,17	A61K9/107 A61K38/13 A61K31/435 A61K9/48
X	US 5 639 724 A (CAVANAK THOMAS) 17 juin 1997 (1997-06-17) * colonne 7, ligne 34-49 * * exemple 7 * * revendications *	1-4, 8-10, 14-17	
P,X	WO 99 00002 A (CHONG KUN DANG CORP) 7 janvier 1999 (1999-01-07) * page 1, ligne 5-8 * * page 9, ligne 11-27 * * page 11, ligne 17-24 * * page 17, ligne 24 - page 18, ligne 4 * * page 20, ligne 15-20 * * exemples * * revendications *	1-6, 8-10, 14-17	
A	GB 2 278 780 A (SANDOZ LTD) 14 décembre 1994 (1994-12-14)	1,15-17	
D,A	WO 97 36610 A (CHONG KUN DANG CORP) 9 octobre 1997 (1997-10-09) * page 1, ligne 6-28 * * page 9, ligne 16-21 * * page 11, ligne 4-31 * * exemples * * revendications *	1-17	

-/--

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)

A61K

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
28 mars 2000	Muller, S

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

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

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)

Numero de la demande nationale

Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2 de la loi belge sur les brevets d'invention du 28 mars 1984

BO 7651
BE 9900732

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
D,A	FR 2 636 534 A (SANDOZ SA) 23 mars 1990 (1990-03-23) * page 13, ligne 2-26 * * page 14, ligne 25-32 * * exemples * * revendications 1,2,6,7,25,29 *	1-17	
D,A	WO 96 13273 A (SANDOZ LTD ;SANDOZ AG (AT); SANDOZ AG (AT); COTTENS SYLVAIN (CH);) 9 mai 1996 (1996-05-09) * abrégé * * page 2, ligne 13-23 * * page 12, ligne 16-20 * * page 18, ligne 11-23 * * exemples * * revendications 1-3,5,6 *	1-17	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
28 mars 2000	Muller, S

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

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

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BO 7651
BE 9900732

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

28-03-2000

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0793966 A	10-09-1997	CN 1176826 A	25-03-1998
		JP 10007584 A	13-01-1998
US 5639724 A	17-06-1997	US 5977066 A	02-11-1999
		US 5759997 A	02-06-1998
		US 5652212 A	29-07-1997
		BE 1005236 A	08-06-1993
		CH 680650 A	15-10-1992
		CY 1886 A	05-04-1996
		DE 4005190 A	23-08-1990
		FR 2643262 A	24-08-1990
		GB 2228198 A,B	22-08-1990
		HK 149595 A	29-09-1995
		IT 1240765 B	17-12-1993
		JP 1888154 C	07-12-1994
		JP 2255623 A	16-10-1990
		JP 6011703 B	16-02-1994
WO 9900002 A	07-01-1999	AU 9465898 A	19-01-1999
		US 6028067 A	22-02-2000
GB 2278780 A	14-12-1994	GB 2315216 A,B	28-01-1998
		BE 1008329 A	02-04-1996
		CA 2124259 A	28-11-1994
		CH 686761 A	28-06-1996
		DE 4418115 A	01-12-1994
		ES 2098180 A	16-04-1997
		FR 2705566 A	02-12-1994
		IT 1272992 B	01-07-1997
		JP 11315022 A	16-11-1999
		JP 7138161 A	30-05-1995
		US 5932243 A	03-08-1999
WO 9736610 A	09-10-1997	AU 3049397 A	22-10-1997
		US 5980939 A	09-11-1999
FR 2636534 A	23-03-1990	AT 403435 B	25-02-1998
		AT 214289 A	15-07-1997
		AU 627220 B	20-08-1992
		AU 4140089 A	22-03-1990
		BE 1003105 A	26-11-1991
		BG 60525 B	28-07-1995
		CA 1332150 A	27-09-1994
		CH 679118 A	31-12-1991
		CY 1711 A	06-05-1994
		DE 3930928 A	22-03-1990

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BO 7651
BE 9900732

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

28-03-2000

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2636534 A		DK 171433 B	28-10-1996
		ES 2020738 A	16-09-1991
		FI 894342 A,B,	17-03-1990
		GB 2222770 A,B	21-03-1990
		GR 89100583 A,B	31-10-1990
		HK 86593 A	27-08-1993
		HU 9500318 A	30-10-1995
		IE 60764 B	10-08-1994
		IL 91642 A	12-04-1994
		IT 1232243 B	28-01-1992
		JP 1996397 C	08-12-1995
		JP 2121929 A	09-05-1990
		JP 7025690 B	22-03-1995
		KR 148748 B	17-08-1998
		LU 87586 A	07-05-1991
		LV 5749 A	20-12-1996
		NL 8902315 A	17-04-1990
		NO 180362 B	30-12-1996
		NZ 230660 A	25-06-1992
		PT 91731 A,B	30-03-1990
		SE 8903042 A	11-05-1990
		SG 50793 G	25-06-1993
		US 5962017 A	05-10-1999
		US 6024978 A	15-02-2000
		US 6007840 A	28-12-1999
		US 5741512 A	21-04-1998
		US 5866159 A	02-02-1999
		US 5916589 A	29-06-1999
		US 5962014 A	05-10-1999
		US 5342625 A	30-08-1994
		ZA 8907066 A	29-05-1991
WO 9613273 A	09-05-1996	AU 714360 B	23-12-1999
		AU 3924895 A	23-05-1996
		BR 9509496 A	30-09-1997
		CA 2200967 A	09-05-1996
		CZ 9701231 A	16-07-1997
		DE 19581805 T	16-10-1997
		EP 0787011 A	06-08-1997
		FI 970995 A	25-04-1997
		GB 2308545 A,B	02-07-1997
		GB 2327611 A,B	03-02-1999
		HU 76858 A	29-12-1997
		JP 10509699 T	22-09-1998
		NO 971898 A	24-06-1997
		NZ 295655 A	23-12-1998

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BO 7651
BE 9900732

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

28-03-2000

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9613273 A		PL 319691 A	18-08-1997
		SK 52197 A	10-09-1997
		TR 970497 A	23-06-1997
		TR 960359 A	21-06-1996

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82