PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets [7] :		(11) Numéro de publication internationale:
A61K 9/16, 47/36, 9/20	**A1**	**WO 00/25749**
		(43) Date de publication internationale: 11 mai 2000 (11.05.00)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02672

(22) Date de dépôt international: 2 novembre 1999 (02.11.99)

(30) Données relatives à la priorité:
98/13743 2 novembre 1998 (02.11.98) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: RHODIA CHIMIE [FR/FR]; 25, quai Paul Doumer, F–92408 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)*: LE MARTRET, Claire [FR/FR]; 58, rue des Sources, F–92160 Antony (FR). TCHORELOFF, Pierre [FR/FR]; 69, rue Brillat Savarin, F–75013 Paris (FR). COUARRAZE, Guy [FR/FR]; 15, avenue de Rambouillet, F–78340 Les Clayes sous Bois (FR). TANGUY, Didier [FR/FR]; 71, rue Francis de Pressensé, F–69100 Villeurbanne (FR).

(74) Mandataires: MONCHENY, Michel etc.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F–75441 Paris Cedex 09 (FR).

(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: USE OF XANTHAN GUMS FOR PREPARING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(54) Titre: UTILISATION DE GOMMES XANTHANES POUR LA PREPARATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

(57) Abstract

The invention concerns a method for preparing a solid pharmaceutical composition comprising an active substance and a matrix comprising xanthan gum, whether in the form of agglomerated particles or not. The invention is characterised in that the grain size distribution of the xanthan particles is adjusted so as to provide the pharmaceutical composition a specific profile for prolonged release of the active substance.

(57) Abrégé

Cette invention concerne un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique solide comprenant une substance active et une matrice comprenant de la gomme xanthane, sous forme de particules agglomérées ou non, caractérisé en ce que l'on ajuste la granulométrie des particules de gomme xanthane de manière à conférer à la composition pharmaceutique un profil de libération déterminé de la substance active dans le temps.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	**ES**	Espagne	**LS**	Lesotho	**SI**	Slovénie
AM	Arménie	**FI**	Finlande	**LT**	Lituanie	**SK**	Slovaquie
AT	Autriche	**FR**	France	**LU**	Luxembourg	**SN**	Sénégal
AU	Australie	**GA**	Gabon	**LV**	Lettonie	**SZ**	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	**GB**	Royaume-Uni	**MC**	Monaco	**TD**	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	**GE**	Géorgie	**MD**	République de Moldova	**TG**	Togo
BB	Barbade	**GH**	Ghana	**MG**	Madagascar	**TJ**	Tadjikistan
BE	Belgique	**GN**	Guinée	**MK**	Ex-République yougoslave de Macédoine	**TM**	Turkménistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Grèce			**TR**	Turquie
BG	Bulgarie	**HU**	Hongrie	**ML**	Mali	**TT**	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	**IE**	Irlande	**MN**	Mongolie	**UA**	Ukraine
BR	Brésil	**IL**	Israël	**MR**	Mauritanie	**UG**	Ouganda
BY	Bélarus	**IS**	Islande	**MW**	Malawi	**US**	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	**IT**	Italie	**MX**	Mexique	**UZ**	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	**JP**	Japon	**NE**	Niger	**VN**	Viet Nam
CG	Congo	**KE**	Kenya	**NL**	Pays-Bas	**YU**	Yougoslavie
CH	Suisse	**KG**	Kirghizistan	**NO**	Norvège	**ZW**	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**NZ**	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			**PL**	Pologne		
CN	Chine	**KR**	République de Corée	**PT**	Portugal		
CU	Cuba	**KZ**	Kazakstan	**RO**	Roumanie		
CZ	République tchèque	**LC**	Sainte-Lucie	**RU**	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Soudan		
DK	Danemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Suède		
EE	Estonie	**LR**	Libéria	**SG**	Singapour		

Utilisation de gommes xanthanes pour la préparation de compositions pharmaceutiques

L'invention concerne des formulations pharmaceutiques adaptées à la préparation de produits pharmaceutiques solides pour administration orale, notamment présentant une libération prolongée du principe actif après leur administration.

Les avantages d'une libération prolongée ou effet retard sont bien connus. La dissolution retardée du principe actif rallonge la durée d'absorption par le système gastro-intestinal, ce qui a pour effet de prolonger l'effet thérapeutique tout en évitant ou au moins réduisant les effets secondaires.

A cet effet, une formulation retard doit répondre à un certain nombre de critères, en particulier produire une dissolution uniforme et constante et être efficace pendant une durée prolongée.

Il est également important que la formulation soit facile à préparer, que le procédé de préparation soit reproductible et puisse être mis en œuvre pour un nombre élevé de substances différentes.

Il est en outre important de contrôler le profil de libération d'une substance active en agissant sur des paramètres contrôlables et de préférence sur un petit nombre de ces paramètres, un paramètre unique étant préféré.

Il existe différentes méthodes de préparation de produits pharmaceutiques à effet retard sous forme d'unités solides pour administration orale, notamment de comprimés ou pastilles. Parmi ces méthodes, les matrices hydrophiles à effet retard sont souvent utilisées parce que la fabrication du produit final est simple et reproductible, qu'il est possible d'obtenir une libération graduelle et continue, qu'elles peuvent s'appliquer à de nombreuses substances actives et qu'elles sont économiquement avantageuses.

A titre de matrice hydrophile, on a principalement utilisé les dérivés de la cellulose en particulier l'hydroxypropylméthylcellulose (HMPC). De telles matrices sont décrites par exemple dans les brevets US 4,259,341 et US 3,870,790.

En outre, US 5,047,248 décrit l'utilisation de gommes xanthanes en tant qu'ingrédient principal ou unique de matrices hydrophiles à effet retard

pour l'administration de médicaments sous forme de comprimés, pastilles, etc...

Selon ce document, l'utilisation de gomme xanthane permet l'obtention de matrices autorisant une libération prolongée et graduelle. De plus, en faisant varier la quantité de gomme xanthane dans la formulation en fonction de la solubilité et de la quantité de principe actif, il est possible de modifier le profil de libération *in vitro*.

Les autres moyens connus pour modifier le profil de relargage d'une substance active donnée consistent à ajouter à la matière hydrophile du lactose et/ou du phosphate dicalcique (PCT/FR 96/00133 publiée sous le numéro WO 96/22767), ou un autre polymère hydrophile, notamment un polymère capable de se réticuler avec la gomme xanthane (US 5,128,143).

Les travaux des inventeurs ayant conduit à la présente invention ont permis de montrer qu'il était possible d'influer sur le profil de libération d'une préparation pharmaceutique solide comprenant une substance active et une matrice hydrophile colloïdale consistant en une gomme xanthane, en ajustant pour une substance donnée, la granulométrie des particules de gomme xanthane.

L'invention a donc pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique solide comprenant une substance active et une matrice comprenant de la gomme xanthane sous forme de particules agglomérées ou non, caractérisé en ce que l'on ajuste la granulométrie des particules de gomme xanthane de manière à conférer à la composition pharmaceutique un profil de libération déterminé de la substance active dans le temps.

La gomme xanthane est utilisée sous forme de poudre ou sous forme de granulés.

La forme granulée est préférée en raison de sa comprimabilité qui la rend particulièrement adaptée à la compression directe.

Lorsqu'on utilise des granulés, le profil de libération obtenu sera fonction non pas du diamètre médian des granulés mais du diamètre médian des particules de poudres agglomérées constituant le granulé.

Les limites des valeurs de granulométrie indiquées ci-après correspondent aux valeurs des particules de poudres avant agglomération, dans le cas où les particules de poudre sont agglomérées sous forme de granulés.

Grâce à l'invention, il est possible, en réglant uniquement la granulométrie des particules de gomme xanthane de la poudre de départ, d'obtenir un profil de libération recherché pour une substance active donnée.

En particulier, l'invention permet d'obtenir un vaste spectre de profil de libération en utilisant pour la fabrication de la matrice essentiellement exclusivement de la gomme xanthane sous forme de particules solides agglomérées ou non, en modifiant la taille des particules constituant la gomme xanthane.

Les travaux des inventeurs ont plus particulièrement permis de démontrer que la durée de libération du principe actif augmentait de façon inverse par rapport à la taille des particules de gomme xanthane.

Ainsi, pour obtenir une libération immédiate d'un principe actif, on utilise des particules de gomme xanthane présentant un diamètre médian relativement élevé. Inversement, pour augmenter la durée de libération d'un principe actif, on utilise des particules de gomme xanthane présentant un diamètre médian d'autant plus petit que la durée de libération recherchée est longue.

Le diamètre médian D_{50} est la taille particulaire telle que 50 % des particules ont une taille inférieure à cette taille.

Le diamètre médian D_{50} est mesuré par granulométrie par diffraction laser à l'aide d'un granulomètre HELOS® de la société SYMPATEC.

Pour obtenir un profil de libération donné d'un principe actif, on peut en outre faire varier la concentration en gomme xanthane de la composition pharmaceutique.

Pour une taille particulaire donnée de gomme xanthane et un principe actif, on obtient une durée de libération d'autant plus longue que la concentration de gomme xanthane est élevée.

Inversement, en diminuant la concentration de gomme xanthane, la durée de libération est raccourcie.

Au sens de la présente invention, on parlera de libération prolongée lorsque la durée nécessaire à la dissolution du principe actif dans un milieu aqueux de référence, telle qu'une solution saline, une solution tampon ou un sérum physiologique est supérieure à deux heures.

De manière avantageuse, pour obtenir une libération prolongée, on utilise des particules de gomme xanthane présentant une granulométrie telle que D_{50} est inférieur ou égal à 300 µm.

La concentration en gomme xanthane dans la composition peut varier de 5 % à 99,9 % en poids. Toutefois, elle est avantageusement d'au plus 60 % en poids, de préférence au plus 40 %, et plus préférentiellement au plus 20 %, des quantités plus élevées n'étant pas souhaitables en raison du prix de revient de la gomme xanthane.

Lorsqu'on utilise des concentrations de gomme xanthane se situant dans la limite inférieure de la plage indiquée ci-dessus, la durée de libération peut être augmentée par mise en œuvre de particules de gomme xanthane de faible granulométrie.

Pour préparer une composition à libération immédiate d'un principe actif à 5 % de gomme xanthane ou moins, on utilise de préférence des particules de gomme xanthane agglomérées ou non ayant un D_{50} des particules (avant agglomération, le cas échéant) supérieur ou égal à 130 µm, et de préférence inférieur à 300 µm, alors que si l'on souhaite une libération prolongée du principe actif, on utilise de préférence des particules de gomme xanthane agglomérées ou non, ayant un $D_{50} < 130$ µm.

On a ainsi déterminé que des comprimés de paracétamol à 5 % en poids de gomme xanthane libéraient le principe actif sur une durée de 10 heures ou plus, lorsque la granulométrie des particules de gomme xanthane était telle que $D_{50} \leq 40$ µm.

A l'inverse, lorsque la granulométrie de la gomme xanthane (avant agglomération le cas échéant) formant la matrice est de 120 µm ou plus, une libération prolongée du principe actif n'est obtenue qu'à condition que la

quantité de gomme xanthane représente plus de 10 % en poids de la composition totale.

Ainsi, lorsque l'on prépare des comprimés de paracétamol formulés avec 20 % en poids de matrice de gomme xanthane RHODIGEL® Standard qui est une poudre dont les particules présentent un D_{50} de 120 µm, on obtient une libération de 80 % de paracétamol sur une durée de 18 heures.

Comme gommes xanthanes, on utilise de préférence les gommes xanthanes commercialisées par RHODIA CHIMIE sous forme de poudre ayant les dénominations suivantes :

RHODIGEL® 200 (D_{50} = 40µm)

RHODIGEL® Standard (D_{50} = 120 µm)

ou la forme granulée RHODIGEL® Easy dont le D_{50} des granulés est de 320 µm, obtenue par agglomération de particules de RHODIGEL® 200.

Les substances actives que l'on peut formuler avec les matrices de gomme xanthane conformément au procédé selon l'invention peuvent être fortement hydrosolubles comme le chlorhydrate d'acébutolol ou faiblement hydrosolubles comme l'acide acétylsalicylique ou le paracétamol.

Parmi les principes actifs utilisés dans le procédé selon la présente invention, on peut citer à titre non limitatif les anti-rhumatismaux et anti-inflammatoires non stéroïdiens (kétoprofène, ibuprofène, flurbiprofène, indométacine, phénylbutazone, allopurinol, nabumétone...), les analgésiques opiacés ou non (paracétamol, phénacétine, aspirine ...), les antitussifs (codéine, codéthyline, alimémazine ...), les psychotropes (trimipramine, amineptine, chlorpromazine et dérivés des phénothiazines, diazépam, lorazépam, nitrazépam, méprobamate, zopiclone, et dérivés de la famille des cyclopyrrolones ...), les stéroïdes (hydrocortisone, cortisone, progestérone, testostérone, prednisolone, triamcinolone, dexaméthazone, betaméthazone, paraméthazone, fluocinolone, béclométhazone ...), les barbituriques (barbital, allobarbital, phénobarbital, pentobarbital, amobarbital ...), les agents antimicrobiens (péfloxacine, sparfloxacine, et dérivés de la classe des quinolones, tétracylines, synergistines, métronidazole ...), les médicaments destinés au traitement des allergies, notamment les anti-asthmatiques, les

antispasmodiques et antisécrétoires (oméprazole), les vasodilatateurs cérébraux (quinacaïnol, oxprénolol, propranolol, nicergoline.....), les protecteurs cérébraux, les protecteurs hépatiques, les agents thérapeutiques à visée gastro-intestinale, les agents contraceptifs, les vaccins oraux, les agents antihypertenseurs et les agents cardiovasculaires ou cardioprotecteurs tels que les béta-bloquants et les dérivés nitrés.

Lorsque le principe actif présente des propriétés mécaniques insuffisantes, notamment une cohésion insuffisante, il est préférable de réaliser une pré-granulation de celui-ci avant mélange avec la gomme xanthane.

Les comprimés peuvent être formulés avec d'autres excipients, y compris d'autres polymères hydrophiles.

On peut citer les dérivés de la cellulose, notamment l'HMPC ou de l'amidon. On préfère toutefois que ceux-ci soient présents en une quantité inférieure à celle de la gomme xanthane.

La matrice peut comporter en outre un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, plus particulièrement des agents diluants, des agents de cohésion, des agents lubrifiants et des agents colorants tels que les saccharides, notamment le lactose et le saccharose, les acides gras tels que l'acide stéarique, par exemple ; le polyéthylèneglycol, le phosphate dicalcique, la silice, les silicoaluminates, les dérivés cellulosiques, la gélatine, la polyvinylpyrrolidone et les sels d'acides gras comme le stéarate de magnésium.

La gomme xanthane forme en général entre 10 % et 100 % en poids de la matrice. Elle représente avantageusement au moins 80 % et de préférence au moins 90 % en poids de la matrice.

Il est préférable, pour des raisons pratiques, de ne pas utiliser d'excipients influant sur le profil de relargage tel le lactose ou le phosphate dicalcique. Toutefois, ceux-ci ne sont pas exclus.

La quantité de principe actif entrant dans les compositions pharmaceutiques préparées selon le procédé de la présente invention peut varier dans de larges limites. Elle est plus particulièrement comprise entre

0,001 et 95 % en poids de la composition totale, le complément étant assuré par la matrice.

Toutefois, en raison du prix de revient de la gomme xanthane, l'invention est particulièrement adaptée aux principes actifs à fort dosage, c'est à dire représentant au moins 10 %, avantageusement au moins 20 %, plus avantageusement au moins 30 %, de préférence au moins 50 % et avantageusement au moins 80 % du poids de la composition.

On peut citer en particulier l'aspirine, le paracétamol et certains béta-bloquants, notamment l'acébutolol.

Pour préparer une composition conformément au procédé de l'invention, on utilise de la gomme xanthane sous forme de poudre ou de granulés.

Il existe de nombreux procédés décrits dans la littérature pour préparer des granulés de polysaccharide à partir de poudre de polysaccharide ou de solution de fermentation de polysaccharide. Dans le cadre de la présente invention, tout procédé de granulation est utilisable, tel qu'atomisation, lit fluidisé, extrusion, granulation par plateaux tournants, etc....., ou combinaison de ces procédés.

On peut utiliser notamment un procédé tel que décrit dans US-A-3 551 133, GB-A-2 086 204 ou EP-A-206 368.

On préfère toutefois un procédé selon lequel on pulvérise de la gomme xanthane pulvérulente, en lit fluidisé à l'aide d'un courant gazeux et on pulvérise sur la poudre, de l'eau contenant éventuellement un tensio-actif et on obtient les granulés par séchage. Un tel procédé est décrit en détail dans FR-A 2 600 267. Selon une variante préférée, tous les excipients de la matrice sont cogranulés avant d'être comprimés.

Les granulés ou la poudre de gomme xanthane sont mélangés avec le principe actif et éventuellement les autres excipients de la composition, selon toute méthode de mélange solide/solide connue et comprimés à sec par compression directe, c'est-à-dire sans utilisation d'eau ou d'un solvant organique tel que l'éthanol.

En variante, il est également possible de préparer des co-granulés de gomme xanthane et de principe actif, par exemple selon l'une des méthodes décrites ci-dessus et de réaliser une compression à sec après mélange avec les autres excipients.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Pour leur compréhension, on se référera aux figures annexées sur lesquelles :

- La figure 1 représente les profils de libération de l'aspirine, obtenus avec trois grades de gomme xanthane ;
- Les figures 2A et 2B représentent respectivement la durée de libération de 50 % et 80 % de paracétamol en fonction de la concentration en polymère pour des formulations comprenant les grades ®RHODIGEL 200, ®RHODIGEL Easy et ®RHODIGEL Standard de gomme xanthane ou de l'HPMC.
- La figure 3 représente le profil de libération du chlorhydrate d'acébutolol avec 20 % HPMC, 20 % ®RHODIGEL Easy et 20 % ®RHODIGEL Control (D_{50}=380 µm).

Les caractéristiques des gommes xanthanes utilisées sont les suivantes :

®RHODIGEL	D_{10}	D_{50}	D_{90}
Standard	50 µm	105 µm	160 µm
200 mesh	-	34 µm	50 µm
Easy	140 µm	315 µm	500 µm
Control	-	380 µm	-

Les diamètres D_{10} et D_{90} tels que 10 % et 90 % des particules ont un diamètre inférieur à ces diamètres.

L'HMPC utilisé était celui commercialisé sous la dénomination ®METHOCEL K 15M (Dow Chemicals, USA), ayant un D_{50} de 70 µm.

Les polymères purifiés ont été utilisés avec les différentes substances actives pour obtenir des formes compactées à l'aide d'une presse hydraulique.

Les profils de libération ont été obtenus avec différentes concentrations (20 %, 10 % et 5 %) de polymère matriciel et la substance active testée. Les formulations ont été mises sous forme de comprimés et testées dans un appareil ®DISSOLUTEST (Prolabo) à 50 rpm avec un changement de pH (2 heures à pH 1,2, puis pH=6,8 selon USP 21).

Exemple 1 : Composition comprenant de l'acide acétylsalicylique et de la gomme xanthane

Les concentrations de gomme xanthane sont de 5, 10 et 20 % en poids de la composition, le reste étant composé de l'acide acétylsalicylique.

Le profil de libération obtenu est celui représenté à la figure 1.

Avec une concentration de gomme xanthane à 5 % ayant un D_{50}=120 µm, on observe une libération immédiate du principe actif. Une libération retardée n'est obtenue que pour des concentrations supérieures à 10 %. Ainsi, pour une concentration de 20 % de gomme xanthane, 50 % du principe actif sont libérés après huit heures.

Avec les granulométries plus petites, une libération prolongée est observée quelle que soit la concentration en gomme xanthane, la durée de libération étant d'autant plus longue que la granulométrie est petite.

Le grade ®RHODIGEL Easy (granulés) se comporte de la même façon que le grade ®RHODIGEL200 (poudre), la granulométrie des particules de poudre de départ étant identique.

Exemple 2 : Composition comprenant du paracétamol (APAP) et de la gomme xanthane

On utilise du paracétamol ayant subi une prégranulation.

Le grade ®RHODIGEL Standard à 10 % provoque une désintégration du comprimé qui accélère la dissolution par rapport à celle obtenue avec du paracétamol pur compacté (fig. 2A et 2B).

Avec des concentrations de 20 % de ®RHODIGEL Standard, la durée de libération du paracétamol est allongée.

Avec le grade ®RHODIGEL200, on obtient un profil de libération prolongée.

Exemple 3 : Composition comportant du chlorhydrate d'acébutolol et de la gomme xanthane.

Le grade ®RHODIGELControl ne permet pas d'obtenir un profil de libération prolongée, y compris à une concentration de 20 %.

Avec ®RHODIGEL Easy, le profil de libération est sensiblement celui obtenu avec la même concentration d'HPMC ayant une granulométrie médiane de 70 µm.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique solide comprenant une substance active et une matrice comprenant de la gomme xanthane, sous forme de particules agglomérées ou non, caractérisé en ce que l'on ajuste la granulométrie des particules de gomme xanthane de manière à conférer à la composition pharmaceutique un profil de libération déterminé de la substance active dans le temps.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la matrice comprend au moins 80 %, de préférence au moins 90 % de gomme xanthane.

3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que, pour augmenter, respectivement diminuer la durée de libération du principe actif, on diminue, respectivement augmente la granulométrie de la gomme xanthane.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on ajuste en outre la concentration de gomme xanthane.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que pour augmenter, respectivement diminuer la durée de libération du principe actif, on augmente, respectivement diminue la concentration de gomme xanthane.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que, pour préparer une composition à libération immédiate d'un principe actif à 5 % de gomme xanthane ou moins, on utilise des particules de gomme xanthane agglomérées ou non ayant un D_{50} supérieur ou égal à 130 µm.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que, pour préparer une composition à libération prolongée d'un principe actif comprenant 5 % de gomme xanthane ou plus, on utilise des particules de gomme xanthane agglomérées ou non ayant un D_{50} inférieur à 130 µm.

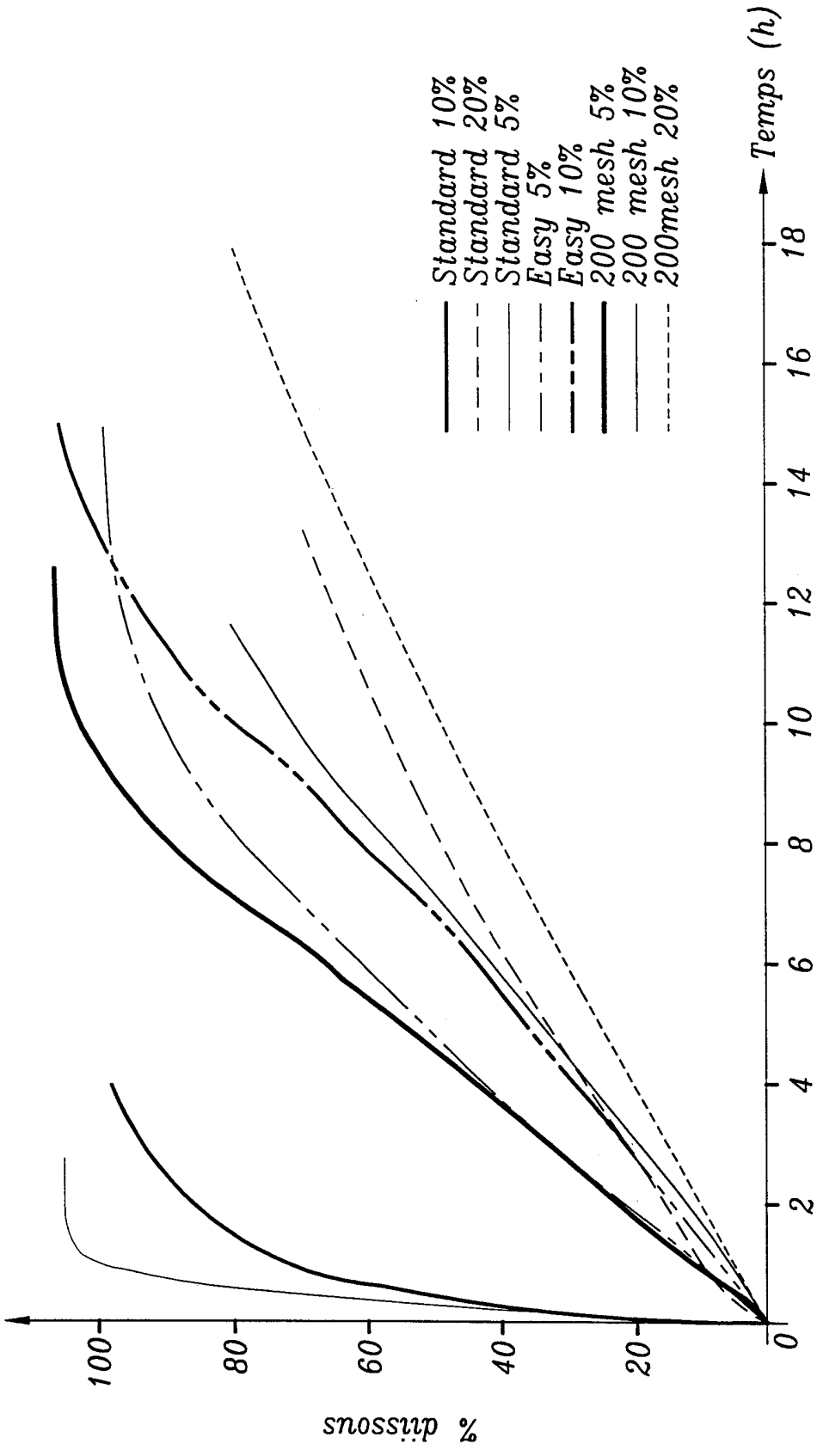

% dissous
100
80
60
40
20
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
Temps (h)
Standard 10%
Standard 20%
Standard 5%
Easy 5%
Easy 10%
200 mesh 5%
200 mesh 10%
200mesh 20%

FIG.1

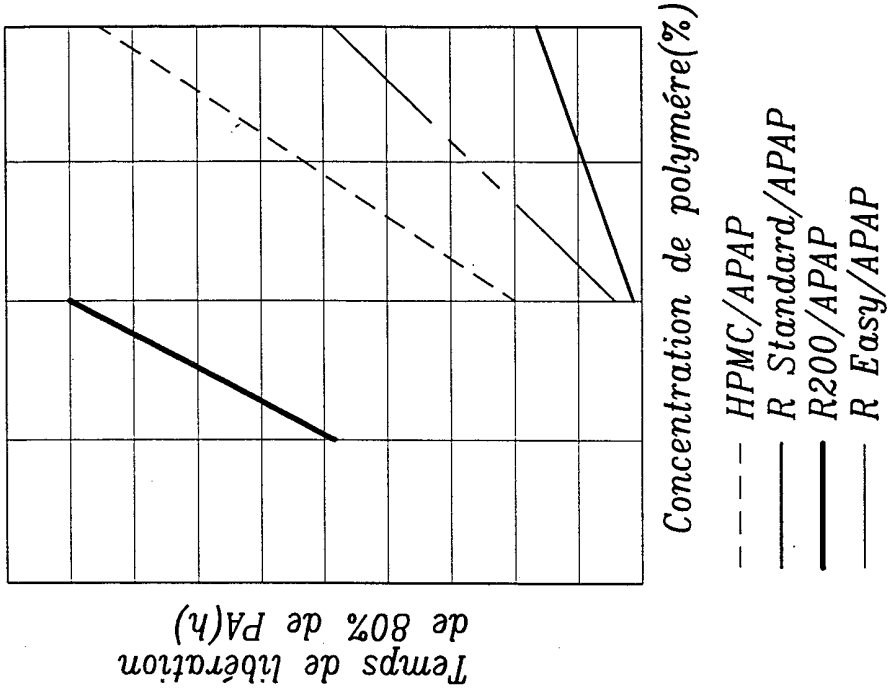

Temps de libération
de 80% de PA(h)
Concentration de polymére(%)
HPMC/APAP
R Standard/APAP
R200/APAP
R Easy/APAP

FIG.2B

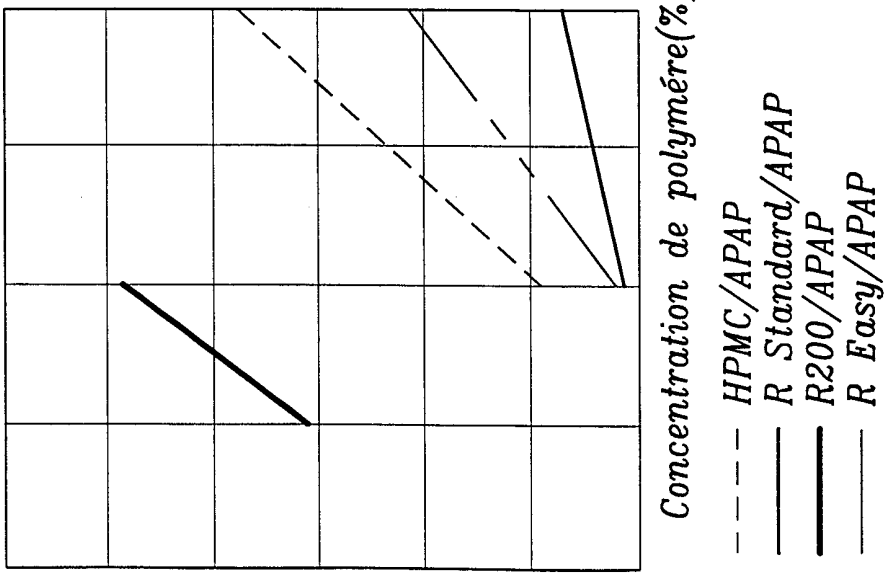

Temps de libération
de 50% de PA(h)
Concentration de polymére(%)
HPMC/APAP
R Standard/APAP
R200/APAP
R Easy/APAP

FIG.2A

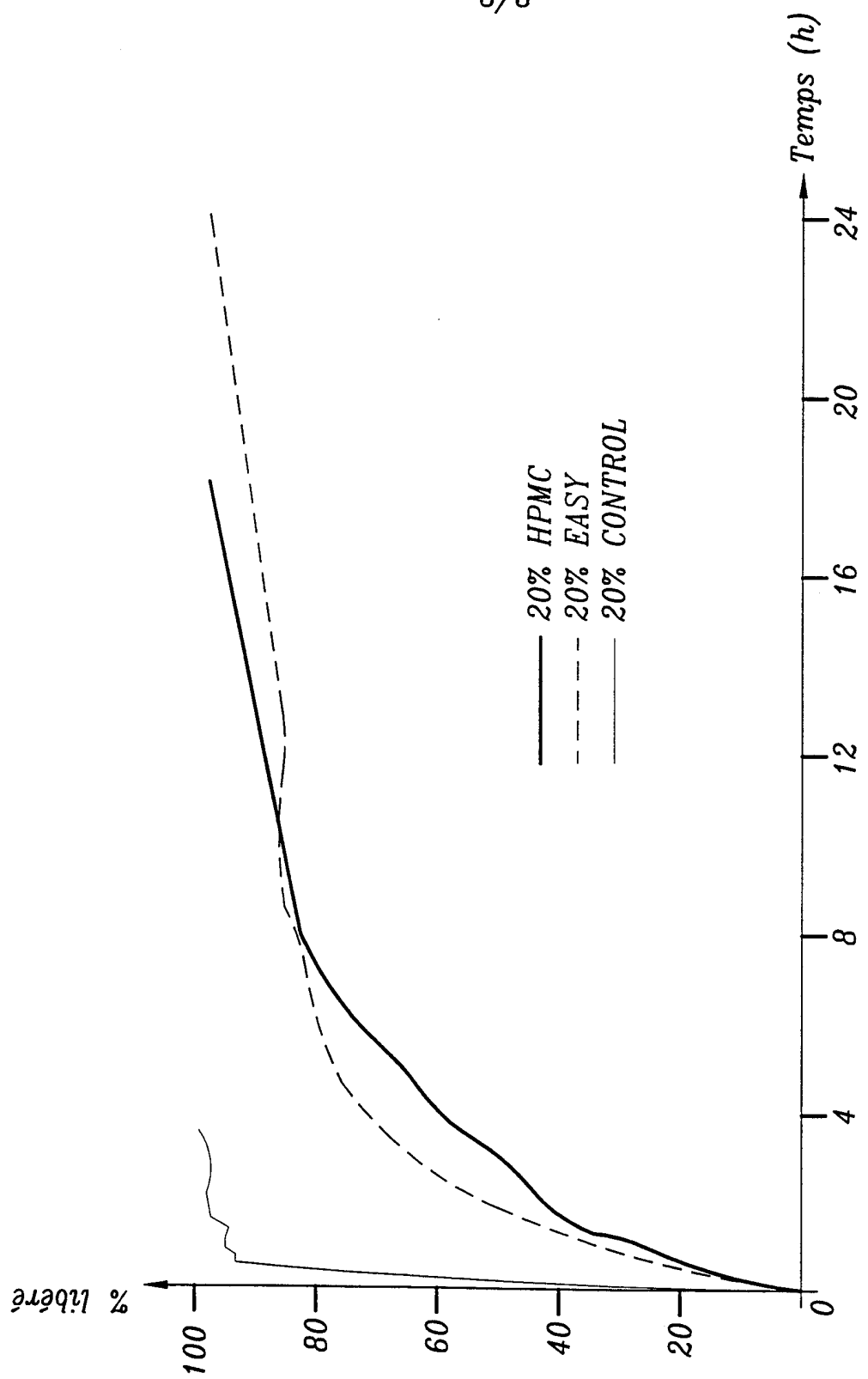

% libéré
100
80
60
40
20
0
4
8
12
16
20
24
Temps (h)
20% HPMC
20% EASY
20% CONTROL

FIG.3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No
PCT/FR 99/02672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/16 A61K47/36 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 22767 A (RHONE POULENC CHIMIE ;COLLAUERI JEAN PIERRE (FR); CONRATH GUILLAUM) 1 August 1996 (1996-08-01) cited in the application page 3, line 30 - line 36 page 4, line 24 - line 28 page 5, line 1 - line 4 page 5, line 20 - line 26 page 6, line 11 - line 31 claims; examples	1-11
X	US 5 427 799 A (VALENTINE WILLIAM ET AL) 27 June 1995 (1995-06-27) column 5, line 19 - line 23 column 5, line 42 - line 52 column 6, line 56 - line 58 examples 6,7,11	1-5,7-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 January 2000	31/01/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Epskamp, S

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte ɔnal Application No
PCT/FR 99/02672

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9622767 A	01-08-1996	FR 2729857 A	02-08-1996
		AU 4627096 A	14-08-1996
		CA 2210321 A	01-08-1996
		DE 69605649 D	20-01-2000
		EP 0805676 A	12-11-1997
		JP 10512873 T	08-12-1998
US 5427799 A	27-06-1995	US 5292534 A	08-03-1994
		CA 2124353 A	30-09-1993
		EP 0632721 A	11-01-1995
		WO 9318758 A	30-09-1993

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dei e Internationale No
PCT/FR 99/02672

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/16 A61K47/36 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 96 22767 A (RHONE POULENC CHIMIE ;COLLAUERI JEAN PIERRE (FR); CONRATH GUILLAUM) 1 août 1996 (1996-08-01) cité dans la demande page 3, ligne 30 - ligne 36 page 4, ligne 24 - ligne 28 page 5, ligne 1 - ligne 4 page 5, ligne 20 - ligne 26 page 6, ligne 11 - ligne 31 revendications; exemples ---	1-11
X	US 5 427 799 A (VALENTINE WILLIAM ET AL) 27 juin 1995 (1995-06-27) colonne 5, ligne 19 - ligne 23 colonne 5, ligne 42 - ligne 52 colonne 6, ligne 56 - ligne 58 exemples 6,7,11 -----	1-5,7-11

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
24 janvier 2000	31/01/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Epskamp, S

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 99/02672

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9622767 A	01-08-1996	FR 2729857 A	02-08-1996
		AU 4627096 A	14-08-1996
		CA 2210321 A	01-08-1996
		DE 69605649 D	20-01-2000
		EP 0805676 A	12-11-1997
		JP 10512873 T	08-12-1998
US 5427799 A	27-06-1995	US 5292534 A	08-03-1994
		CA 2124353 A	30-09-1993
		EP 0632721 A	11-01-1995
		WO 9318758 A	30-09-1993