



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/12/27

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2003/07/10

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2004/06/28

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2002/004575

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2003/055464

(30) Priorité/Priority: 2001/12/27 (01/16934) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ A61K 9/00, A61K 47/26, A61K 47/10

(71) Demandeurs/Applicants:

BESINS INTERNATIONAL BELGIQUE, BE;
GALENIX INNOVATIONS, FR

(72) Inventeurs/Inventors:

BESSE, JEROME, FR;
BESSE, LAURENCE, FR

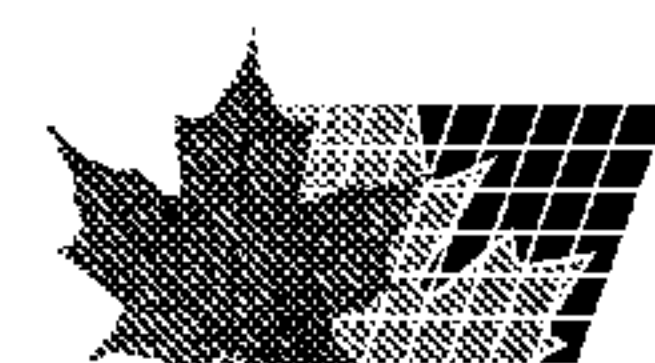
(74) Agent: GOWLING LAFLEUR HENDERSON LLP

(54) Titre : POUDRE MICRONISEE PHARMACEUTIQUE OU NUTRACEUTIQUE A LIBERATION IMMEDIATE.

(54) Title: MICRONIZED PHARMACEUTICAL OR NUTRACEUTICAL POWDER WITH IMMEDIATE RELEASE

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne une poudre micronisée pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate ayant une granulométrie d'au plus 100 µm, et comprenant la combinaison d'au moins une substance active, au moins un agent mouillant et au moins un agent diluant.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
10 juillet 2003 (10.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/055464 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K 9/00**,
47/10, 47/26(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/04575(22) Date de dépôt international :
27 décembre 2002 (27.12.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/16934 27 décembre 2001 (27.12.2001) FR(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :
BESINS INTERNATIONAL BELGIQUE [BE/BE];
Groot Bijgaardenstraat 128, B-1620 Drogenbos (BE).
GALENIX INNOVATIONS [FR/FR]; Allée des Palanques,
F-33127 Saint-Jean d'Ilac (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **BESSE, Jérôme** [FR/FR]; Chemin des Vins, Barbat, F-33480
Listrac Medoc (FR). **BESSE, Laurence** [FR/FR]; Chemin
des Vins, Barbat, F-33480 Listrac Medoc (FR).(74) Mandataires : **CATHERINE, Alain** etc.; Cabinet Harle
et Phelip, 7, rue de Madrid, F-75008 Paris (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues**En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(54) Title: MICRONIZED PHARMACEUTICAL OR NUTRACEUTICAL POWDER WITH IMMEDIATE RELEASE

(54) Titre : POUDRE MICRONISÉE PHARMACEUTIQUE OU NUTRACEUTIQUE A LIBERATION IMMEDIATE.

(57) Abstract: The invention concerns a micronized pharmaceutical or nutraceutical powder with immediate release having a grain size distribution of not more than 100 µm, and comprising the combination of at least an active substance, at least a wetting agent and at least a diluent.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une poudre micronisée pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate ayant une granulométrie d'au plus 100 µm, et comprenant la combinaison d'au moins une substance active, au moins un agent mouillant et au moins un agent diluant.



WO 03/055464 A1

POUDRE MICRONISEE PHARMACEUTIQUE OU NUTRACEUTIQUE A LIBERATION IMMEDIATE

La présente invention concerne une poudre micronisée pharmaceutique
5 ou nutraceutique à libération immédiate, pour application mucosale, en
particulier buccale.

L'utilisation d'une poudre micronisée selon l'invention, pour préparer une
composition pharmaceutique ou nutraceutique, permet une libération rapide (ou
« flash ») de la substance active lorsque la composition la comprenant est
10 administrée par voie mucosale, en particulier buccale.

Des formes galéniques permettant une libération rapide d'une substance
active sont déjà connues. Il s'agit de comprimés de type « lyoc » ou à
délitement rapide dans la bouche comme par exemple la technologie Zydis®
(Scherer)®, ou encore des systèmes de type films présentés sous forme de
15 « wafer », c'est-à-dire des films pour application buccale permettant une
dissolution plus ou moins rapide des substances actives.

Cependant, ces deux formes galéniques présentent plusieurs
inconvenients. Les comprimés souffrent d'une friabilité importante, ce qui rend
délicate leur manipulation et par ailleurs leur temps de délitement est très
20 souvent supérieur à 10 secondes. Les films sont difficiles à appliquer du fait de
leur très faible épaisseur. En outre, les deux formes galéniques souffrent d'un
inconvenient majeur en ce qu'elles ne permettent qu'une charge relativement
faible en substance active, des excipients divers et variés étant nécessaires à
leur intégrité structurelle.

25 Les Sociétés Demanderesses ont donc cherché à développer une forme
galénique pouvant pallier aux inconvenients rencontrés par les formulations
antérieures.

Elles ont ainsi réussi à mettre au point une poudre dont l'utilisation dans
une composition pharmaceutique ou nutraceutique permet une libération rapide
30 et immédiate de la substance active seule ou en association, lorsque ladite
composition est administrée par voie buccale.

Au sens de la présente invention, on entend par « libération rapide et
immédiate » une libération de la totalité de la ou les substances actives en
moins de 30 secondes, de préférence moins de 15, et plus préférentiellement
35 encore en moins de 10 secondes.

La poudre selon l'invention, contrairement aux comprimés et films de l'art antérieur, n'est délicate ni dans sa manipulation ni dans son application. Elle permet en outre une charge importante en substance active. En effet la charge en substances actives par unité de prises peut être largement supérieure aux 20 mg imposés notamment par la technologie des films de type « WAFER » ou équivalent.

La poudre selon la présente invention présente donc de nombreux avantages par rapport aux formes galéniques connues dans l'art antérieur.

Ainsi, la présente invention concerne une poudre micronisée pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate ayant une granulométrie d'au plus 100 μm , et comprenant la combinaison d'au moins une substance active, au moins un agent mouillant et au moins un agent diluant.

De préférence, la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention comprend, par rapport au poids total de la composition, de 0,001% à 99% en poids de substance(s) active(s), de 1% à 60% en poids d'agent(s) mouillant(s) et de 0,1% à 99% d'agent(s) diluant(s). L'homme du métier adapte les proportions des différents constituants de la poudre micronisée à libération immédiate, selon des techniques conventionnelles de préparation de formulations galéniques comme par exemple celles décrites dans (i) J. Control Release, 1999, Vol. 61 : 175-183, (ii) J. Pharm., 2000, 171-277, (iii) J. Control Release, 2001, Vol. 77 : 1-6 ou encore (iv) J. Pharm. Pharmacol., 1996, Vol. 48 : 255, afin que la poudre possède les caractéristiques physiques, mécaniques et chimiques définies dans la présente description, notamment les caractéristiques de granulométrie, de cinétique de libération de la ou des substances actives ou encore d'humidité résiduelle.

Par substance active, on entend selon l'invention toute substance ayant une activité mesurable de nature thérapeutique ou nutraceutique envers l'organisme, homme ou animal, sur lequel cette substance active est appliquée ou administrée.

Par agent mouillant, on entend selon l'invention un agent accélérant la solubilisation et/ou la dissolution de la ou des substances actives et des autres excipients contenus dans la poudre micronisée. En particulier, un agent mouillant selon l'invention se caractérise en ce qu'il permet un haut indice de mouillabilité de ladite poudre micronisée, comme cela peut être visualisé par mesure de l'angle de contact (α) à l'aide d'un goniomètre, qui est faible et de

préférence compris entre 0 et 90°, préférentiellement entre 0 et 60° et plus préférentiellement entre 0 et 45°

Par agent diluant, on entend selon l'invention un agent utilisé pour compléter la composition de la poudre micronisée contenant la ou les substances actives, jusqu'à obtention d'un volume total prédéterminé contenant une quantité choisie de la ou des substance(s) active(s), le volume de la ou des substances actives elles-mêmes, selon la nature de ces substances actives, étant en général insuffisant pour la réalisation d'une poudre micronisée finale dont le volume désiré comprend la quantité adaptée de ladite ou desdites substances actives.

Selon l'invention, on a montré qu'une poudre micronisée ayant la combinaison des caractéristiques ci-dessus et possédant une granulométrie d'au plus 100 µm, du fait d'une grande surface active, permettait une excellente biodisponibilité de la ou des substances actives qu'elle contient, pour les sites ou récepteurs cellulaires cibles visés sur la muqueuse.

Par « granulométrie » d'une poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention, on entend la taille moyenne des grains qui la constituent. La taille moyenne des grains peut être mesurée par toute technique conventionnelle connue en soi. Notamment, l'homme du métier peut avoir recours à une mesure de la granulométrie à laser du type Beckman Coulter® ou Malvern®, comme cela est décrit dans les exemples.

Le demandeur a observé que la distribution de taille des grains de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention suit une courbe de Gauss étroite, la valeur de granulométrie correspondant en conséquence à la taille réelle de la majorité des grains contenue dans ladite poudre.

La poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention possède avantageusement une humidité résiduelle comprise entre 0,01% et 15%, et de préférence entre 0,1% et 5%, comme mesuré avec un analyseur d'humidité de type Sartorius® MA 30 commercialisé par la société Sartorius et utilisé selon les recommandations du fabricant, comme cela est illustré dans les exemples. La faible humidité résiduelle de la poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention permet d'éviter, ou à tout le moins de réduire fortement, la formation d'agréats entre les grains contenus dans ladite poudre. En effet, la formation d'agréats est de nature à affecter la valeur de surface active de la poudre en contact avec les muqueuses, lors de son application, et en

conséquence la valeur de biodisponibilité de la ou des substances actives pour les sites ou récepteurs cibles dans les muqueuses.

On a aussi montré selon l'invention que, dans certaines limites, plus la granulométrie de la poudre micronisée est petite, plus on accroît la biodisponibilité de la ou des substances actives vis-à-vis des sites cibles visés et plus on réduit la durée nécessaire à la libération totale de la ou des substances actives vers les sites ou récepteurs cibles sur la muqueuse.

Ainsi, préférentiellement, la poudre micronisée selon l'invention possède une granulométrie d'au plus 50 μm , et de manière tout à fait préférée d'au plus 10 μm .

A l'exemple 1, on illustre une poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention possédant une granulométrie de moins de 3 μm .

On a aussi montré selon l'invention qu'avec une poudre micronisée ayant une granulométrie inférieure à 0,01 μm , la capacité de libération immédiate de la ou des substances active était altérée, notamment du fait d'une agglomération en amas des grains de la poudre, entre eux. Ainsi, avec une poudre micronisée de granulométrie trop fine, on réduit la biodisponibilité de la ou des substances actives pour les sites cibles sur les muqueuses, du fait de la rétention de la ou des substances actives au sein de la poudre, au cœur des agglomérats de grains qui se forment. En d'autres termes, contrairement à ce qui pouvait être attendu, une réduction trop grande de la granulométrie de la poudre micronisée, en deçà de 0,01 μm , a pour effet de réduire la surface active de ladite poudre en contact avec les muqueuses, par rapport à une poudre micronisée de granulométrie plus grande, par exemple de 1 μm ou 5 μm .

Selon un mode préférentiel de réalisation de la poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention, ladite poudre présente une granulométrie comprise entre 0,01 μm et 100 μm , avantageusement entre 0,1 μm et 100 μm , préférentiellement encore entre 1 μm et 50 μm et de manière tout à fait préférée entre 1 μm et 20 μm .

La poudre micronisée à libération immédiate de l'invention possède une cinétique de dissolution dans un milieu aqueux de moins de trente secondes, et le plus souvent de moins de dix secondes, que ce soit dans des tampons ayant un pH allant de 5 à 9, ou que ce soit dans une solution aqueuse de salive artificielle.

Ainsi, selon une caractéristique avantageuse de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention, ladite poudre permet la libération de la totalité de la ou des substances actives en moins de 30 secondes, avantageusement en moins de 15 secondes, et de manière tout à fait préférée en moins de 10 secondes.

La poudre micronisée à libération immédiate de l'invention est spécifiquement adaptée à la libération rapide d'une substance active, ou d'une combinaison de substances actives, *in situ*, au niveau des muqueuses, en particulier des muqueuses buccales.

Selon un mode de réalisation préféré de la poudre micronisée à libération immédiate, la ou les substance(s) active(s) elle(s)-même(s) est (sont) sous forme micronisée.

Ainsi, selon un mode préférentiel de réalisation de la poudre micronisée selon l'invention, les substances actives sont micronisées avec les autres ingrédients. Ceci accroît encore la capacité de la poudre à libérer rapidement, et de manière homogène, la ou les substances actives, du fait d'une augmentation de la surface de contact de celles-ci avec la muqueuse. Par ailleurs, plusieurs systèmes de conditionnement de la poudre sont particulièrement bien adaptés tel que la pulvérisation de produits micronisés ou l'utilisation de sachets-doses ou capsules thermoformées muni d'un opercule pelable.

Les substances actives de la poudre utilisée selon l'invention peuvent être sélectionnées parmi celles classiquement utilisées dans les familles pharmaco-thérapeutiques suivantes : allergologie, anesthésie/réanimation, cancérologie et hématologie, cardiologie et angiologie, contraception et interruption de grossesse, dermatologie, endocrinologie, gastro-entérohépatologie, gynécologie et obstétrique, immunologie et médicament de transplantation, infectiologie et parasitologie, métabolisme diabète et nutrition, neurologie/psychiatrie, ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, pneumologie, rhumatologie, stomatologie, toxicologie, urologie/néphrologie, ainsi que parmi les antalgiques / antipyrétique et antispasmodiques, anti-inflammatoires, les produits de contraste utilisés en radiologie, les hémostatiques, et les produits de traitement du sang et dérivés.

Avantageusement, les substances actives peuvent être sélectionnées dans le groupe constitué par les substances actives passant la barrière mucoale et atteignant la circulation systémique, telles que les exemples non

limitatifs cités ci-après : l'acétate de cyprotérone, l'acétate de norethistérone, la progestérone, le 3-kéto-désogestrel, le norgestimate, le lévonorgestrel, le désogestrel, le gestodène, les estrogènes naturels tels que l'estradiol ou ses dérivés, les estrogènes synthétiques tels que l'éthinylestradiol, la Δ -4-androstènedione, la testostérone, la dihydrotestostérone ou androstanolone, la DHEA, la trinitrine, le fentanyl, la nitroglycérine, la nicotine (nicotine S(-)), la scopolamine, la clonidine, l'isosorbide dinitrate, l'alclométasone dipropionate, le phloroglucinol, la molsidomine, ainsi que leurs associations.

Elles peuvent également être sélectionnées parmi les substances actives passant la barrière mucoale et ayant une action localisée telles que : l'acétazolamide, l'acyclovir, l'adapalène, l'alclométhasone dipropionate, l'amcinonide, l'améleïne, le bamethan sulfate + escine, la bétaméthasone valérate, la bétaméthasone dipropionate, le bufexamac, la caféine, le calcipotriol monohydrate, le cetrimonium bromure, le clobétasol propionate, le crilanomère, la désonide, le dexpanthénol, le diclofénac, le difluocortolone, la valérate, le difluprednate, la diphényldramine chlorhydrate, l'econazole nitrate, l'erythromicine, le flumétasone pivalate, le fluocinolone acétonide, la fluocinodine, le fluocortolone, le fluocortolone hexanoate, le fluocortolone pivalate, l'hydrocortisone, l'hydrocortisone acétate, l'ibacitabine, l'ibuprofène, l'imiquimod, le kétoconazole, le kétoprofène, la lidocaïne, la métronidazole, le miconazole nitrate, le minoxidil, le niflumide acide, la penciclovir, le peroxyde benzoyle, la piroxam, la povidone iodé, la promestriène, la pyrazonibutasone, la roxithromycine, la sulfacétalmide, le triamconolone, le tazarotène, le trétinoïne et l'isotrétinoïne, le triclocarban, le vidarabine monophosphate ainsi que leurs associations.

Elles peuvent également être sélectionnées parmi les substances actives suivantes : l'agoniste β -3 adrénergique, l'hormone de croissance, l'oxybutinine, la buprenorphine, le pergolide, le nestorone, le 7 α -méthyl-19-nortestérone, la mécamylamine, le salbutamol, le clenbutérol, la sélégiline, la buspirone, la kétotifen, la lidocaïne, le kétorolac, l'eptazocine, l'insuline, l'interféron α , les prostaglandines, l'acide 5 aminolévulinique, la benzodiazepine alprozolam, le diclofenac, le fenoprofen, le flubiprofen, le kétoprofen, la méthylphénidate, la miconazole, le piroxicam, la bruprenorphine, l'alprozolam, la dexmedetomidine, la prazosin (antagoniste α adrénergique), l'alprostadil, le tulobutérol (agoniste β adrénergique), thinylestadiol + norelgestromi, le kétorolac, la physostigmine, le

medindolol (agoniste α adrénergique), la rotigotine (dopamine D2 antagoniste), la thiatolserine ainsi que leurs associations.

Elles peuvent également être sélectionnées parmi les substances actives suivantes : Esomeprazole, Melagatran (en cas de thrombose), Rosuvastatine, 5 Ezetimide, Pitavastatine (Hyperlipidémie), Mitiglinide (Diabète de type II), Cilomilast, Viozan (Asthme), Aripipazole (psychiatrie), Omapatrilat (hypertenseur), Orzel (Cancérologie), Caspofongine acétate, Voriconazole (infections), nouveaux Inhibiteurs COX tels que Etoricoxib (inflammation), Valdecoxib (Arthrites) et Parecoxib, Substance P antagoniste (Dépression), 10 Darifenacine (urologie), Eletriptan (Migraine), Alosetron, Tegaserod, Capravirine (HIV) , Finastéride (inhibiteur de la 5-alpha réductase) ainsi que leurs associations (liste non limitative).

La poudre utilisée selon l'invention peut contenir une ou plusieurs substances actives, en association entre elles.

15 Pour des applications nutraceutiques, la substance active peut être choisie parmi la liste des matières premières autorisées en tant que compléments alimentaires comme par exemple dans le groupe constitué par les vitamines, les sels minéraux, la levure de bière, etc.

L'agent mouillant peut être un agent mouillant conventionnellement 20 désigné comme tel, par exemple dans la Pharmacopée européenne ou encore dans la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (USP) en vigueur ou tous autres agents mouillant de qualité pharmaceutique ou nutraceutique. Un agent mouillant contenu dans une poudre micronisée de l'invention englobe également les agents classés dans la Pharmacopée européenne ou dans la 25 Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (USP) comme agents tensioactifs. En effet, selon un aspect particulier de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention, on utilise aussi les agents tensioactifs comme agents mouillants.

De préférence, un agent mouillant est sélectionné dans le groupe constitué par les polyols tels que le sorbitol, ou encore la glycérine, le PEG, 30 l'hexylène glycol, la triacétine, les huiles végétales hydrogénées telle que l'huile de ricin hydrogénée, les copolymères du polyoxy(éthylène)polyoxy(propylène) tel que le Lutrol® F68, les polyoxyéthylène alkyl éthers tel que le Cremophor®, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

De préférence, l'agent diluant est sélectionné dans le groupe constitué 35 par le carbonate ou bicarbonate de calcium, sodium, le sucrose, le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le lactose, le maltitol, le glucose, la poudre de cellulose ou

cellulose microcristalline, l'amidon et ses dérivés, le phosphate de calcium dibasique, le phosphate de calcium tribasique, le sulfate de calcium, les dextrates, les dextrans, les excipients de dextrose, le fructose, le kaolin, le lactitol, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

5 Préférentiellement, la poudre micronisée selon l'invention comprend aussi au moins un agent anti-statique.

On a en effet montré selon l'invention que l'ajout d'au moins un agent anti-statique permettait d'accroître de manière significative la capacité de la poudre micronisée selon l'invention à libérer rapidement la totalité de la ou des substances actives que ladite poudre contient. L'ajout d'au moins un agent anti-
10 statique permet d'éviter, ou à tout le moins de réduire fortement, la formation d'agréats de poudre qui sont dus à la faible granulométrie de cette dernière. Ainsi, l'ajout d'au moins un agent anti-statique permet l'obtention d'une poudre micronisée de faible granulométrie ne comprenant pas d'agréats entre les
15 grains, et dont les grains, bien séparés les uns des autres, permettent l'obtention d'une surface de contact maximale de la poudre avec les muqueuses, lors de son application sur ces dernières, et en conséquence une accessibilité ou biodisponibilité maximale de la ou des substances actives pour les sites ou récepteurs cibles correspondants sur les muqueuses.

20 De préférence, la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention comprend, par rapport au poids total de la composition, de 0,01% à 10% d'un ou plusieurs agent(s) anti-statique(s).

De préférence, un agent anti-statique est sélectionné dans le groupe constitué de la silice colloïdale, du silicate de magnésium, du talc, du silicate de
25 calcium et du phosphate de calcium tribasique (liste non limitative).

La poudre utilisée selon l'invention peut également comprendre un liant sélectionné dans le groupe constitué par l'acacia, l'acide alginique, la carboxyméthylcellulose sodique, la cellulose microcristalline, les dextrans, l'éthylcellulose, la gélatine, le glucose, la gomme guar,
30 l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'oxyde de polyéthylène, la povidone, l'amidon prégélatinisé, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

La poudre utilisée selon l'invention peut également comprendre, si nécessaire, un promoteur de pénétration, préférentiellement désigné dans la présente description « promoteur d'absorption ». On entend par « promoteur
35 d'absorption », toute molécule favorisant la diffusion d'une substance active à travers la peau ou de la muqueuse de façon réversible, et tout agent de

solubilisation ou agent mouillant favorisant le partage de la substance active entre le véhicule et la couche cornée de l'épiderme ou la muqueuse.

Dans les cas où le promoteur d'absorption est aussi un agent mouillant tel que défini ci-dessus, ledit promoteur d'absorption est ajouté à la composition
5 de la poudre micronisée qui comprend déjà un agent mouillant.

Le promoteur d'absorption peut être sélectionné dans le groupe constitué par les esters d'acide gras aliphatiques comme le myristate d'isopropyle, les acides gras comme l'acide oléique ; les alcools ou polyols tels que l'éthanol, le propylèneglycol et le polyéthylèneglycol ; les composants des huiles
10 essentielles et dérivés terpéniques (comme l'eugenol, le géraniol, le nérol, l'eucalyptol, le menthol) ; les tensioactifs, de préférence non ioniques, tels que le polyoxyéthylène sorbitan (ester d'acide gras), le polyoxyéthylène alkyl éther, le polyoxyéthylène dérivé de l'huile de ricin ; les hydratants comme la glycérine, l'urée ; des kératolytiques comme les alpha-hydroxyacides (acide lactique, acide citrique, etc.), le 23-lauryl ether, l'aprotinin, l'azone, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de cétypyridinium, le bromure de cetyltriméthylammonium, les cyclodextrines, le dextran sulfate, l'acide laurique, l'acide laurique, la lysophosphatidylcholine, le menthol, le méthoxysalicylate, le méthylolate, l'acide oléique, la phosphatidylcholine, le polyoxyethylene, le
20 polysorbate 80, l'EDTA de sodium, le glycocholate de sodium, le glycodeoxycholate de sodium, le lauryl sulfate de sodium, le salicylate de sodium, le taurocholate de sodium, le taurodeoxycholate de sodium, les sulfoxides, les alkyl glycosides, ainsi que leur mélange (liste non limitative). Par ailleurs, afin d'améliorer la compliance du patient, on peut éventuellement
25 ajouter à la composition un agent édulcorant et/ou un agent aromatisant

L'agent édulcorant peut être sélectionné dans le groupe constitué par l'aspartame, les dextrates, le dextrose, le fructose, le mannitol, le saccharinate de sodium ou de calcium, le sorbitol, le sucralose, le sucrose, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

30 L'agent aromatisant peut être sélectionné dans le groupe constitué par les arômes d'origine synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. On peut citer par exemple la menthe, la menthe poivrée, le citron, la banane, la fraise, la framboise, la mandarine, l'orange, la vanille, les fruit de la passion, le caramel, ainsi que leurs mélanges.

35 La composition contenant la poudre utilisée selon l'invention est administrée par voie mucosale. Elle peut être appliquée, par exemple, sur la

muqueuse buccale, la muqueuse nasale ou la muqueuse vaginale, et également en application sublinguale.

De manière générale, la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention peut être utilisée avec ou dans tout dispositif permettant son application sur la surface d'une muqueuse.

De façon avantageuse, la composition comprenant la poudre utilisée selon l'invention, se présente sous une forme sèche conditionnée dans un pulvérisateur ou dans un sachet-dose à 4 soudures ou dans un sachet-dose à 3 soudures tel que le « stick pack qui est un sachet tubulaire avec une soudure longitudinale et une soudure à chaque extrémité du tube, ou dans une capsule thermoformée muni d'un opercule pelable ou encore dans tout autre conditionnement adapté à l'administration de poudre connu de l'homme du métier. Ces conditionnements permettent la délivrance aisée d'une dose précise de matière active.

Tous les procédés connus de l'homme du métier peuvent être utilisés dans le cadre de la réalisation de la poudre utilisée selon l'invention.

On peut citer comme exemple de méthode de préparation d'une poudre : la granulation, par voie humide ou par voie sèche, suivie d'une micronisation.

Ou selon un autre mode de réalisation, la substance active est micronisée puis mélangée avec les excipients sous forme de poudre, et le mélange ainsi obtenu est granulé, par granulation par voie humide ou par voie sèche, puis micronisé.

Avantageusement, pour préparer une poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention, on mélange (i) la ou les substances actives, (ii) le ou les agent(s) mouillant(s), (iii) le ou les agent(s) diluant(s), préférentiellement (iv) le ou les agent(s) anti-statique(s) et éventuellement aussi (v) les autres excipients, tels que le ou les agent(s) liant(s) et/ou le ou les promoteur(s) d'absorption dans un dispositif du type mélangeur-granulateur-sécheur, jusqu'à homogénéisation du mélange. Puis, une solution ou suspension de mouillage est incorporée sous agitation afin d'obtenir un granulé humide, qui est ensuite séché afin d'évaporer le solvant de granulation.

La poudre est ensuite micronisée, après calibrage.

Pour la micronisation, on utilise de préférence la méthode conventionnelle à jet d'air, par exemple en utilisant un appareil de micronisation à jet d'air du type ALPINE ou JET MILL, selon les recommandations du fabricant.

Les paramètres préférés pour une micronisation sur un appareil microniseur GALETTE Alpine 200AS sont les suivants :

- Injecteur : 7 à 8 bars ;
- Couronne : 4 à 6 Bars ; et
- 5 - Vitesse : 25 kg/h.

Dans un essai particulier réalisé par le demandeur, la poudre avant micronisation avait une taille moyenne de grains (granulométrie)d'environ 160 μm . A près micronisation, la poudre micronisée à libération immédiate obtenue possédait une granulométrie de 2,3 μm .

10 La substance active seule ou bien le mélange final d'ingrédients peuvent être micronisés.

L'invention est en outre illustrée, sans pour autant être limitée, la figure et les exemples suivants.

La **Figure 1** illustre le profil de distribution de taille des grains de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention préparée à l'Exemple 2, avant
15 et après micronisation.

- En abscisse : Taille des particules, exprimée en μm ;
- En ordonnées : Volume, exprimé en pourcentage.

La **Figure 2** illustre le profil de distribution de taille des grains de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention préparée à l'Exemple 3, avant
20 et après micronisation.

- En abscisse : Taille des particules, exprimée en μm ;
- En ordonnées : Volume, exprimé en pourcentage.

EXEMPLE 1 : POUDRES A UTILISER SELON L'INVENTION

25 On prépare quatre poudres présentant chacune la composition pondérale suivante :

Tableau 1

Composition	Quantité en %
Phloroglucinol	10
Sorbitol	89
Propylène glycol	1

Tableau 2

Composition	Quantité en %
Testostérone	10
Sorbitol	88
Crémophor RH40	2

5

Tableau 3

Composition	Quantité en %
Dihydrotestostérone	5
Xylitol	90
Glycérol	3
Tween 80	2

10

Tableau 4

Composition	Quantité en %
Molsidomine	10
Xylitol	83
Propylène glycol	5
Montanox 80	2

Les différents composants pulvérulents à l'exception de l'agent anti-
statique sont mélangés dans un mélangeur-granulateur de type mélangeur-
granulateur-sécheur sous vide ROTOLAB ZANCHETTA® ou équivalent jusqu'à
homogénéisation du mélange. Ensuite, une solution ou suspension de
mouillage comprenant le ou les composant(s) liquide(s) est incorporée sous
agitation afin d'obtenir un granulé humide.

Ce granulé est ensuite séché dans des conditions adaptées afin
d'évaporer le solvant de granulation. Ce granulé est ensuite séché et calibré

puis micronisé à l'aide d'un appareil de micronisation à jet d'air de type ALPINE ou JETMIL (ou équivalent).

EXEMPLE 2 : POUDRE A LIBERATION IMMEDIATE SELON L'INVENTION

5 On prépare une poudre présentant la composition pondérale suivante :

Tableau 5

Composition	Quantité en %
Apomorphine	10
Sorbitol	89,01
Propylène glycol	0,90
Silice colloïdale	0,09

Procédé de fabrication :

10 Les différents composants pulvérulents à l'exception de l'agent anti-statique sont mélangés dans un mélangeur-granulateur de type mélangeur-granulateur-sécheur sous vide ROTOLAB ZANCHETTA ou équivalent jusqu'à homogénéisation du mélange. Ensuite, une solution ou suspension de mouillage comprenant le ou les composant(s) liquide(s) est incorporée sous agitation afin d'obtenir un granulé humide.

15 Ce granulé est ensuite séché dans des conditions adaptées afin d'évaporer le solvant de granulation, calibré, puis micronisé à l'aide d'un appareil de micronisation à jet d'air de type GALETTE ALPINE 200AS ou JETMIL (ou équivalent)

Paramètre de micronisation :

20 Injecteur : 8Bars, Couronne : 6Bars, Vitesse : 25Kg/h.

Afin de réduire les phénomènes d'agglomération dus à la faible granulométrie de la poudre micronisée, un agent anti-statique (silice colloïdale) préalablement tamisé est ajouté par mélange progressif dans un mélangeur Turbula.

Contrôles sur granulé avant micronisation

-Granulométrie : réalisée à l'aide d'un granulomètre laser Malvern Mastersizer 2000 équipé d'un vibreur Sirocco 2000

Paramètres : Pression=2bars ; Vibration=80%

30 Résultat : granulométrie moyenne=157,98µm

-Aptitude à l'écoulement : selon test Pharmacopée européenne 4.2 ; 2.9.16

Ecoulement

masse échantillon=100g, Temps d'écoulement = ∞

5 -Volume apparent : selon test Pharmacopée Européenne 4.2 ; 2.9.15

masse échantillon=100g

Volume apparent à V0=166 mL

Volume apparent à V10= 156 mL

Volume apparent à V500= 148 mL

10 V10-V500= 6 mL

-Mesure du taux d'humidité relative : réalisé à l'aide d'un analyseur d'humidité

MA 30 Sartorius

15 Paramètres : masse de l'échantillon=2g, Température=75°C, Temps de
dessiccation=automatique

Résultat : Humidité relative= 1,41%

Contrôle sur poudre micronisée finale

20

-Granulométrie : réalisée à l'aide d'un granulomètre laser Malvern Mastersizer
2000 équipé d'un vibreur Sirocco 2000

Paramètres : Pression=3bars ; Vibration=70%

Résultat : granulométrie moyenne=2,349 μ m

25

-Aptitude à l'écoulement : selon test Pharmacopée européenne 4.2 ; 2.9.16

Ecoulement

masse échantillon=100g, Temps d'écoulement = ∞

30 -Volume apparent : selon test Pharmacopée européenne 4.2 ; 2.9.15

masse échantillon=50g

Volume apparent à V0=178 mL

Volume apparent à V10= 170 mL

Volume apparent à V500= 164 mL

35 V10-V500= 8 mL

-Mesure du taux d'humidité relative : réalisée à l'aide d'un analyseur d'humidité MA 30 Sartorius

Paramètres : masse de l'échantillon=3g environ, Température=75°C, Temps de dessiccation = automatique, nombre d'essai = 3

5 Résultat : Humidité relative moyenne = 1,08%

-Cinétique de dissolution in vitro

Conditions opératoires : 1g de poudre micronisée sont dissous à 37°C dans 10g de milieu, sous agitation magnétique à 500 RPM

10

Tableau 6

Milieu	Temps (s)
Tampon phosphate pH 4,5	4,63
Tampon phosphate pH 8	8,36
Tampon phosphate pH 7,4	5,87
Salive artificielle	2,72

15

Le profil de distribution de taille des grains de la poudre selon l'Exemple 2, avant et après micronisation, est illustré sur la Figure 1.

20 **EXEMPLE 3 : POUDRE A LIBERATION IMMEDIATE SELON L'INVENTION**

On prépare une poudre présentant la composition pondérale suivante :

25

Tableau 7

Composition	Quantité en %
Testostérone	10

Dextran	87,91
Glycérol	1,99
Silice colloïdale	0,1

Procédé de fabrication :

Les différents composants pulvérulant à l'exception de l'agent anti-statique sont
5 mélangés dans un mélangeur-granulateur de type mélangeur-granulateur-
sècheur Lit. d'air fluidisé équipé d'une buse top spray ou équivalent jusqu'à
homogénéisation du mélange. Ensuite, une solution ou suspension de
mouillage comprenant le ou les composant(s) liquide(s) est pulvérisée à l'aide
d'une buse de pulvérisation, sur le produit en mouvement afin simultanément
10 de répartir la solution de façon homogène et de le sécher pour évaporer le
solvant de granulation.

Ce granulé est calibré, puis micronisé à l'aide d'un appareil de
micronisation à jet d'air de type GALETTE ALPINE 200AS ou JETMIL (ou
équivalent). Les paramètres de réglage sont identiques à ceux décrits dans
15 l'exemple I.

Afin de réduire les phénomènes d'agglomération dus à la faible granulométrie
de la poudre micronisée, un agent anti-statique (silice colloïdale) préalablement
tamisé est ajouté par mélange progressif dans un mélangeur Turbula.

Contrôles sur poudre micronisée finale

-Cinétique de dissolution in vitro

Conditions opératoires : 1g de poudre micronisée sont dissous à 37°C dans 10g
de milieu, sous agitation magnétique à 500 RPM

Tableau 8

Milieu	Temps (s)
Tampon phosphate pH 4,5	8,9
Tampon phosphate pH 8	7,23
Tampon phosphate pH 7,4	7,74

Salive artificielle	6,78
---------------------	------

Le profil de distribution de taille des grains de la poudre selon l'Exemple 3, avant et après micronisation, est illustré sur la Figure 2.

5

Exemple 4 : POUDRE A LIBERATION IMMEDIATE SELON L'INVENTION

On prépare une poudre présentant la composition pondérale suivante :

Tableau 9

10

Composition	Quantité en %
Dihydrotestostérone	5
Mannitol	90
Propylène glycol	3
	2

Procédé de fabrication :

Selon exemple 2.

Contrôles sur poudre micronisée finale

-Cinétique de dissolution in vitro

Conditions opératoires : 1g de poudre micronisée sont dissous à 37°C dans 10g de milieu, sous agitation magnétique à 500 RPM

20

Tableau 10

Milieu	Temps (s)
Tampon phosphate pH 4,5	6,28
Tampon phosphate pH 8	7,71
Tampon phosphate pH 7,4	6,14
Salive artificielle	4,97

REVENDICATIONS

1. Poudre micronisée pharmaceutique ou nutraceutique à libération
5 immédiate ayant une granulométrie d'au plus 100 µm, et comprenant la
combinaison d'au moins une substance active, au moins un agent mouillant et
au moins un agent diluant.

2. Poudre selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle
possède une granulométrie d'au plus 50 µm.

10 3. Poudre selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle
possède une granulométrie d'au plus 10 µm.

4. Poudre selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce
qu'elle permet la dissolution de la totalité de la ou des substances actives en
moins de 30 secondes, lorsqu'elle est administrée par voie mucosale.

15 5. Poudre selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce
que la substance active est sous forme micronisée.

6. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 5,
caractérisée en ce que la substance active est sélectionnée dans le groupe
constitué par l'acétate de cyprotérone, l'acétate de norethistérone, la
20 progestérone, le 3-kéto-désogestrel, le norgestimate, le lévonorgestrel, le
désogestrel, le gestodène, les estrogènes naturels tels que l'estradiol ou ses
dérivés, les estrogènes synthétiques tels que l'éthinylestradiol, la Δ -4-
androstènedione, la testostérone, la dihydrotestostérone ou androstanolone, la
DHEA, la trinitrine, le fentanyl, la nitroglycérine, la nicotine (nicotine S(-)), la
25 scopolamine, la clonidine, l'isosorbide dinitrate, l'alclométasone dipropionate,
le phloroglucinol, la molsidomine, l'acétazolamide, l'acyclovir, l'adapalène,
l'alclométhasone dipropionate, l'amcinonide, l'améleïne, le bamethan sulfate +
escine, la bétaméthasone valérate, la bétaméthasone dipropionate, le
bufexamac, la caféine, le calcipotriol monohydrate, le cetrimonium bromure, le
30 clobétasol propionate, le crilanomère, la désonide, le dexpanthénol, le
diclofénac, le diflucortolone, la valérate, le difluprednate, la diphényldramine
chlorhydrate, l'econazole nitrate, l'erythromicine, le flumétasone pivalate, le
fluocinolone acétonide, la fluocinodine, le fluocortolone, le fluocortolone
hexanoate, le fluocortolone pivalate, l'hydrocortisone, l'hydrocortisone acétate,
35 l'ibacitabine, l'ibuprofène, l'imiquimod, le kétoconazole, le kétoprofène, la
lidocaine, la métronidazole, le miconazole nitrate, le minoxidil, le niflumide

acide, la penciclovir, le peroxyde benzoyle, la piroxam, la povidone iodé, la promestriène, la pyrazonibutasone, la roxithromycine, la sulfacétalmide, le triamconolone, le tazarotène, le trétinoïne et l'isotrétinoïne, le triclocarban, le vidarabine monophosphate, l'agoniste β -3 adrénergique, l'hormone de croissance, l'oxybutinine, la buprenorphine, le pergolide, le nestorone, le 7 α -méthyl-19-nortestérone, la mécamylamine, le salbutamol, le clenbutérol, la sélégiline, la buspirone, la kétotifen, la lidocaïne, le kétorolac, l'eptazocine, l'insuline, l'interféron α , les prostaglandines, l'acide 5 aminolévulinique, la benzodiazepine alprozolam, le diclofenac, le fenoprofen, le flubiprofen, le kétoprofen, la méthylphénidate, la miconazole, le piroxicam, la bruprenorphine, l'alprozolam, la dexmedetomidine, la prazosin (antagoniste α adrénergique), l'alprostadil, le tulobutérol (agoniste β adrénergique), thinylestradiol + norelgestromi, le kétorolac, la physostigmine, le medindolol (agoniste α adrénergique), la rotigotine (dopamine D2 antagoniste), la thiatolserine, Esomeprazole, Melagatran (en cas de thrombose), Rosuvastatine, Ezetimide, Pitavastatine (Hyperlipidémie), Mitiglinide (Diabète de type II), Cilomilast, Viozan (Asthme), Aripipazole (psychiatrie), Omapatrilat (hypertenseur), Orzel (Cancérologie), Caspofongine acétate, Voriconazole (infections), nouveaux Inhibiteurs COX tels que Etoricoxib (inflammation), Valdecoxib (Arthrites) et Parecoxib, Substance P antagoniste (Dépression), Darifenacine (urologie), Eletriptan (Migraine), Alosetron, Tegaserod, Capravirine (HIV), Finastéride (inhibiteur de la 5-alpha réductase), ainsi que leurs associations.

7. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la (les) substance(s) active(s) est (sont) sélectionnée(s) dans le groupe constitué par les vitamines, les sels minéraux, la levure de bière.

8. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'agent mouillant est sélectionné parmi les polyols tels que le sorbitol, ou encore la glycérine, le PEG, l'hexylène glycol, la triacétine, les huiles végétales hydrogénées telle que l'huile de ricin hydrogénée, les copolymères du polyoxy(éthylène)polyoxy(propylène) tel que le Lutrol® F68, les polyoxyéthylène alkyl éthers tel que le Cremophor®, ainsi que leurs mélanges.

9. Utilisation d'une poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'agent diluant est sélectionné dans le groupe constitué par le carbonate ou bicarbonate de calcium, sodium, le sucre, le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le lactose, le maltitol, le glucose, la

poudre de cellulose ou cellulose microcristalline, l'amidon et ses dérivés, le phosphate de calcium dibasique, le phosphate de calcium tribasique, le sulfate de calcium, les dextrates, les dextrines, les excipients de dextrose, le fructose, le kaolin, le lactitol, ainsi que leurs mélanges.

5 10. Poudre selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent anti-statique.

11. Poudre selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'agent anti-statique est sélectionné dans le groupe constitué de la silice colloïdale, le silicate de magnésium, le talc, le silicate de calcium et le phosphate de calcium tribasique, ainsi que leur mélanges.

12. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent liant pouvant être sélectionné dans le groupe constitué par l'acacia, l'acide alginique, la carboxyméthylcellulose sodique, la cellulose microcristalline, les dextrines, l'éthylcellulose, la gélatine, le glucose, la gomme guar, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'oxyde de polyéthylène, la povidone, l'amidon prégélatinisé, ainsi que leurs mélanges.

13. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un promoteur d'absorption sélectionné dans le groupe constitué par les esters d'acide gras aliphatiques comme le myristate d'isopropyle, les acides gras comme l'acide oléique ; les alcools ou polyols tels que l'éthanol, le propylèneglycol et le polyéthylèneglycol ; les composants des huiles essentielles et dérivés terpéniques (comme l'eugenol, le géraniol, le nérol, l'eucalyptol, le menthol) ; les tensioactifs, de préférence non ioniques, tels que le polyoxyéthylène sorbitan (ester d'acide gras), le polyoxyéthylène alkyl éther, le polyoxyéthylène dérivé de l'huile de ricin; les hydratants comme la glycérine, l'urée ; des kératolytiques comme les alpha-hydroxyacides (acide lactique, acide citrique, etc.), le 23-lauryl ether, l'aprotinin, l'azone, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de cétylpyridinium, le bromure de cetyltriméthylammonium, les cyclodextrines, le dextran sulfate, l'acide laurique, l'acide laurique, la lysophosphatidylcholine, le menthol, le méthoxysalicylate, le méthylolate, l'acide oléique, la phosphatidylcholine, le polyoxyethylene, le polysorbate 80, l'EDTA de sodium, le glycocholate de sodium, le glycodeoxycholate de sodium, le lauryl sulfate de sodium, le salicylate de sodium, le taurocholate de sodium, le taurodeoxycholate de sodium, les sulfoxides, les alkyl glycosides, ainsi que leur mélange

14. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent édulcorant et/ou un agent aromatisant.

5 15. Poudre selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'agent édulcorant est sélectionné dans le groupe constitué par l'aspartame, les dextrates, le dextrose, le fructose, le mannitol, le saccharinate de sodium ou de calcium, le sorbitol, le sucralose, le sucrose, ainsi que leurs mélanges.

10 16. Poudre selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'agent aromatisant est sélectionné dans le groupe constitué par les arômes d'origine synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. On peut citer par exemple la menthe, la menthe poivrée, le citron, la banane, la fraise, la framboise, la mandarine, l'orange, la vanille, les fruit de la passion, le caramel, ainsi que leurs mélanges.

15 17. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme adaptée à son application sur la muqueuse buccale, la muqueuse nasale ou la muqueuse vaginale.

20 18. Poudre selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme adaptée à son application sur la muqueuse buccale par voie sublinguale.

19. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme pulvérisable.

20. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente conditionnée dans un sachet-dose.

25 21. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente conditionnée dans une capsule thermoformée muni d'un opercule pelable.

30 22. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente dans un conditionnement adapté à l'administration de poudre connu de l'homme du métier.

23. Utilisation d'une poudre selon l'une des revendications 1 à 20, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate.

1/2

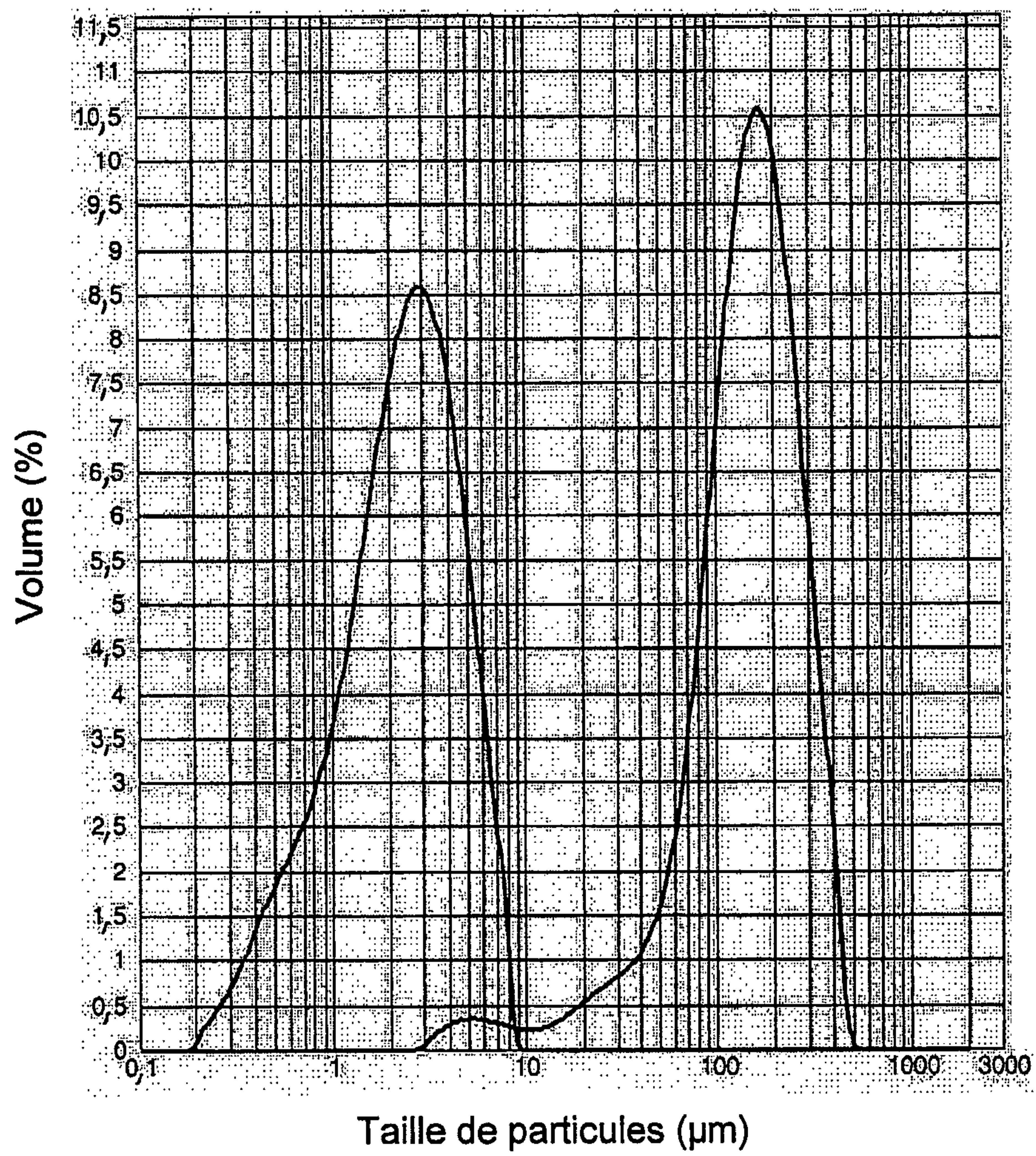


FIGURE 1

2/2

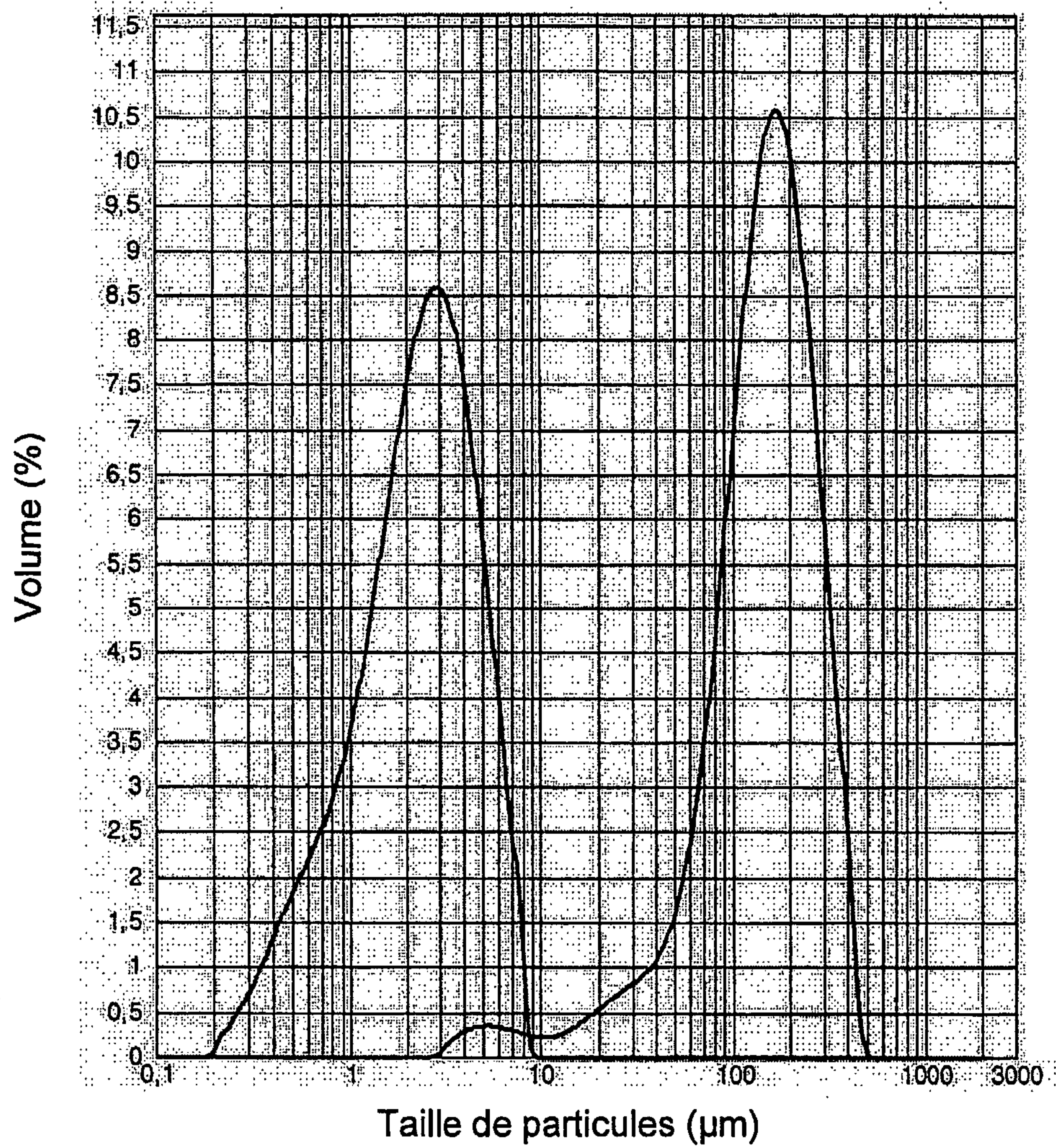


FIGURE 2