

ORGANISATION AFRICAINE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE (O.A.P.I.)

(19)



(11) N°

13056

(51) Inter. Cl. ⁷

A61K 9/18, 9/16, 35/78

BREVET D'INVENTION

(21) Numéro de dépôt : 1200400016

(22) Date de dépôt : 10.07.2002

(30) Priorité(s) : FR
25.07.2001 N° 01/09912

(24) Délivré le : 31.03.2006

(45) Publié le : 10.11.2006

(73) Titulaire(s) :

SOCIETE CIVILE D'INVENTEURS APIS
SPHEROMONT
37 avenue de Colmar
F-67100 STRASBOURG (FR)

(72) Inventeur(s) :

1- JACOB, Maurice
15 rue Cavaillé-Col
F-34000 MONTPELLIER (FR)
2- BATAILLE, Bernard (FR)
3- JACOB, Olivier (FR)
4- IDERNE, Michel (FR)

(74) Mandataire : Cabinet MEKIAGE
B.P. 13412 YAOUNDE (CM)

(54) Titre : Sphéroïdes à base d'adsorbats d'extraits végétaux et procédé de préparation.

(57) Abrégé :

L'invention concerne la formulation et le procédé de fabrication de sphéroïdes à dispersion rapide et pouvant être fortement chargés en substances actives.

Ces sphéroïdes sont formulés à partir d'au moins une substance active, notamment une solution d'origine végétale, absorbée et/ou adsorbée sur un mélange technologique sec à base d'éther de cellulose hydroxypropylé faiblement substitué au niveau des groupes du noyau β -O-glucopyranosile, caractérisé de préférence par un taux de substitution d'environ 11% et un pourcentage de fraction soluble dans l'eau voisin de 4,29%.

Les sphéroïdes sont obtenus par un procédé d'extrusion et de sphéronisation.

Cette invention intéresse les domaines de la santé, de l'hygiène, de la diététique, de la cosmétologie, de la nutrition, de l'agriculture et peut concerner l'homme ou l'animal.

**Formulation et procédé de préparation de sphéroïdes
pouvant être fortement titrés et à dispersion rapide.**

5 La présente invention concerne la formulation
de sphéroïdes à base d'éther de cellulose
hydroxypropylé faiblement substitué, à dispersion
rapide et pouvant être fortement chargés en substances
actives.

10 Elle concerne également le procédé de
préparation de ces sphéroïdes à base d'éther de
cellulose hydroxypropylé faiblement substitué qui
permet d'apporter une solution active, notamment une
solution d'origine végétale, en quantité très
concentrée sur un sphéroïde.

15 L'invention concerne également les
compositions végétales, minérales, vitaminiques ou à
base de composants actifs organiques, sous la forme de
sphéroïdes de ce type.

20 Enfin, elle concerne les applications qui en
découlent pour l'administration de ces sphéroïdes par
voie interne ou externe et notamment dans les domaines
de la santé, de l'hygiène, de la diététique, de la
cosmétologie, de la nutrition, de l'agriculture, pour
l'homme ou l'animal.

25 L'un des buts de l'invention est de fournir
des sphéroïdes fortement titrés en principes actifs.

Un autre but de la présente invention est de
fournir des sphéroïdes à dispersion rapide.

30 Il est bien connu de préparer des solutions
actives sous forme liquide et notamment des solutions à
base de produits végétaux obtenus par extraction,
macération, infusion, décoction, digestion ou
lixiviation.

35 Cependant, l'utilisation directe de ces
extraits liquides présente de nombreux inconvénients
notamment quant à leur instabilité physique et chimique
au cours de la conservation, quant à leur faible teneur

en constituants végétaux caractéristiques et quant à la présence fréquente d'éthanol en quantité plus ou moins importante ce qui n'est généralement pas souhaitable en particulier pour l'administration par voie orale de produits médicamenteux.

En outre, la forme liquide est peu pratique pour l'utilisateur. La prise et le dosage du produit sont compliqués, son transport difficile et il peut accidentellement être renversé.

Pour toutes ces raisons, une forme solide est fortement souhaitable.

Actuellement, pour transformer ces extraits liquides en extraits secs présentant moins d'inconvénients, on utilise des procédés nécessitant d'importants apports calorifiques comme par exemple la nébulisation, le séchage sur cylindres rotatifs ou l'évaporation sous pression réduite.

Si ces procédés permettent d'obtenir des composés secs sous forme de poudres plus faciles à utiliser et notamment administrables par voie orale, ils font appel à des températures élevées qui peuvent altérer les principes actifs fragiles comme par exemple les constituants caractéristiques de végétaux.

De plus, ces extraits secs sont très souvent hygroscopiques, ce qui conduit par reprise d'humidité à du mottage, à des risques de modification de la stabilité physique et chimique, à des difficultés de reproductibilité et de manipulation.

On connaît également le procédé décrit dans la demande de brevet FR 2.721.512 qui consiste à absorber et à adsorber une solution d'origine végétale sur une substance généralement en poudre de type polymères naturels ou synthétiques, à extruder puis à sphéroniser la masse humidifiée afin de former des sphéroïdes.

Par ce procédé, on obtient avantageusement sans dégradation thermique des formulations simplifiées

permettant l'administration sous forme sèche de préparations liquides d'origine végétale et assurant la stabilité physique et chimique dans le temps des principes actifs utilisés.

5 Les polymères décrits dans cette antériorité comme présentant des propriétés absorbantes et adsorbantes convenables sont les celluloses microcristallines, les celluloses microfines, les amidons, les amidons modifiés et les polysaccharides, 10 la cellulose microcristalline étant préférée. Ces excipients technologiques présentent des caractéristiques plastiques satisfaisantes et des propriétés d'absorption et d'adsorption convenables.

Cependant, il est particulièrement avantageux 15 d'améliorer ces propriétés afin de réaliser des sphéroïdes plus fortement concentrés en principes actifs.

En effet, il est alors possible de charger davantage de principe actif dans un système 20 distributeur plus petit. On peut ainsi, par exemple dans le cadre d'une administration par voie orale, diminuer le nombre de prises dans la journée ou le volume de composition à avaler par prise.

Ces objectifs ont été atteints grâce à la 25 formulation et au procédé selon l'invention.

Pour cela et selon une caractéristique essentielle de l'invention, on utilise un excipient technique spécifique qui de façon surprenante s'est 30 révélé être à la fois particulièrement avantageux comme substrat d'absorption et d'adsorption pour les principes actifs et compatible avec le procédé d'extrusion sphéronisation.

Les sphéroïdes selon l'invention sont formulés à partir d'au moins une substance active 35 absorbée et/ou adsorbée sur un mélange technologique homogène sec de polymère cellulosique hydroxypropylé faiblement substitué et sont obtenus par un procédé

d'extrusion sphéronisation.

Le procédé de fabrication de sphéroïdes fortement titrés en principes actifs selon l'invention comprend les étapes suivantes :

- 5 . fournir une solution ou une poudre active très concentrée ;
- . fournir un mélange technologique homogène sec de polymère cellulosique hydroxypropylé faiblement substitué à propriétés absorbantes et adsorbantes
- 10 très élevées ;
- . effectuer l'humidification du mélange sec par la solution active ou par un autre liquide aqueux ou non aqueux ;
- . extruder ;
- 15 . former des sphéroïdes par sphéronisation du produit extrudé ;
- . sécher ;
- . calibrer la composition desséchée pour former des systèmes multiparticulaires sphériques de
- 20 granulométrie maîtrisée.

Le procédé selon l'invention peut comprendre une étape supplémentaire qui consiste à :

- . pelliculer ces systèmes multiparticulaires afin par exemple de protéger les constituants ou de modifier
- 25 leur libération dans l'organisme.

Le procédé selon l'invention permet d'apporter toute composition végétale active sous forme liquide, notamment un extrait liquide, une solution, une suspension, ou sous forme solide par exemple une

- 30 poudre simple ou complexe, un extrait sec ou autre, sur un sphéroïde de granulométrie maîtrisée.

Il s'adresse de préférence à un extrait alcoolique ou hydro-alcoolique d'une ou plusieurs matières premières végétales. Cependant, il peut

- 35 également convenir à toute autre solution ou poudre active contenant un ou plusieurs principes actifs, par exemple à base de vitamines, de minéraux et/ou de

composants organiques.

L'une des caractéristiques de l'invention est d'utiliser pour le mélange technologique sec les propriétés physico-chimiques particulières d'un éther de cellulose hydroxypropylé faiblement substitué au niveau des groupes du noyau β -O-glucopyranosile. Ce composé est de préférence caractérisé par un taux de substitution (groupements hydroxypropyls) de l'ordre de 10 % par exemple voisin de 11% et de manière préférentielle par un pourcentage de fraction soluble dans l'eau de l'ordre de 5 % par exemple voisin de 4,29%.

Ce composé présente des propriétés plastiques, absorbantes et adsorbantes des liquides, compatibles avec le procédé d'extrusion et de sphéronisation. De plus, il permet l'élaboration de sphéroïdes beaucoup plus concentrés en composants apportés, comparativement à ceux préparés par le même procédé à partir d'excipients technologiques plus conventionnels, comme notamment la cellulose microcristalline.

A titre d'exemple, on peut citer les réalisations suivantes qui justifient cette affirmation, dans lesquelles on a testé la quantité d'eau absorbée pour une même masse (100g) d'excipients de nature différente :

NATURE DE L'EXCIPIENT	QUANTITE D'EAU ABSORBEE POUR 100G D'EXCIPIENT
. Lactose	= 15g
. Amidon	= 60g
. Cellulose microcristalline	= 120g
. Ether de cellulose hydroxypropylé faiblement substitué (LHPC)	= 350g

La masse sèche de polymère cellulosique

hydroxypropylé est mouillée avec un liquide d'humidification pouvant être la solution active ou un autre liquide aqueux ou non aqueux dans le cas d'une poudre active, jusqu'à l'obtention d'une pâte homogène et malléable pouvant subir les étapes suivantes du procédé, c'est-à-dire une extrusion et une sphéronisation.

Le liquide d'humidification sert de véhicule pour transporter et déposer les substances actives jusqu'au coeur de la substance absorbante et adsorbante, dans les microcavités du polymère cellulosique hydroxypropylé.

Le procédé de fabrication consiste ensuite à extruder la masse humide à travers une filière à orifices calibrés, puis à rendre sphérique (sphéroniser) le produit extrudé.

Pendant le processus d'extrusion, la masse humidifiée est tassée et transformée par étirement en filaments compacts de section généralement cylindrique et définie appelés « extrudats ».

Pour obtenir des sphéroïdes, on place les « extrudats » dans un appareil cylindrique appelé « sphéroniseur » contenant en sa partie inférieure un disque tournant à une vitesse variable et contrôlée. Sous l'effet de la force centrifuge exercée par la rotation du disque tournant, les « extrudats » se fragmentent régulièrement, puis se transforment en sphères par un effet de roulage-liage.

Il a été constaté que la possibilité de transformer les extrudats en sphéroïdes de sphéricité homogène, de granulométrie régulière préalablement définie, dépend autant des caractéristiques plastiques des extrudats, donc des caractéristiques plastiques de la masse humidifiée, que des caractéristiques liées à l'opération de sphéronisation proprement dite, c'est-à-dire de la vitesse de rotation du disque tournant et de la durée de sa rotation.

Selon une caractéristique de l'invention, pour obtenir une plasticité adaptée, compatible avec les techniques d'extrusion puis de sphéronisation, la masse de liquide d'humidification est
5 préférentiellement comprise entre 3 et 5 fois la masse de polymère cellulosique hydroxypropylé utilisée.

Une caractéristique particulière de l'invention citée à titre d'exemple consiste à préparer des sphéroïdes de granulométrie comprise entre 350
10 microns et 1250 microns, pour un rendement d'au moins 95% de la masse des sphéroïdes produits.

Dans ce cas, la filière de l'extrudeuse comporte des orifices de 1000 microns de diamètre d'ouverture et de 1000 microns de longueur (épaisseur
15 de la filière). La vitesse d'extrusion est de 100 rpm pour un appareil extrudeur de type frontal bivis ou autre.

Le cycle de sphéronisation pour un appareil de sphéronisation de 25 cm de diamètre ou autre est
20 alors d'une durée de 5 minutes pour une vitesse de rotation de 1040 rpm.

Les sphéroïdes sont ensuite séchés à une température voisine de 30-40°C.

Ils sont ensuite passés à travers un
25 dispositif de calibrage, constitué par exemple d'un ensemble de tamis, afin d'obtenir des systèmes multiparticulaires sphériques de granulométrie maîtrisée.

Les sphéroïdes obtenus sont stables dans le
30 temps, faciles à contrôler et reproductibles. Ils sont d'utilisation simple et pratique. Ils peuvent être stockés sans précautions, ni soins particuliers et sont facilement transportables car ils sont légers, peu encombrants et peu fragiles.

35 Les sphéroïdes selon la présente invention peuvent être présentés tels quels ou enrobés en vrac, en distributeur-doseur, en gélules, comprimés, sachets

ou sous toute autre forme physique appropriée ou conditionnement.

5 De façon préférentielle, ils sont regroupés en capsules ou gélules, correspondant à une quantité de substances actives déterminée en fonction de la posologie habituelle de la composition et permettant une prise unitaire plus facile.

10 Avant leur conditionnement, par exemple sous forme de gélules, ces systèmes multiparticulaires peuvent être pelliculés au cours d'une étape supplémentaire du procédé selon l'invention.

15 Cette opération, réalisée principalement lorsque les sphéroïdes sont destinés à une prise orale, consiste à les recouvrir d'un film de revêtement résistant permettant de protéger les molécules de principe actif par exemple sensibles au pH acide de l'estomac ou dégradées par les enzymes de la lumière intestinale.

20 Elle permet également de réguler la libération dans l'organisme des constituants actifs. La libération peut ainsi être retardée afin de délivrer les principes actifs de manière sélective à certains niveaux du système digestif, par exemple dans les parties supérieures et médianes de l'intestin grêle.

25 En utilisant des revêtements de différentes natures pour les sphéroïdes d'une même gélule, il est également possible de délivrer successivement plusieurs doses de principes actifs au moyen d'une prise unique de composition.

30 Selon une caractéristique essentielle de l'invention, le mélange technologique sec comprend un éther de cellulose hydroxypropylé faiblement substitué au niveau des groupes du noyau β -O-glucopyranosile, de préférence caractérisé par un taux de substitution de 35 l'ordre de 10 % par exemple voisin de 11% et un pourcentage de fraction soluble dans l'eau voisin de 5 % par exemple 4,29%.

Outre ses propriétés plastiques, absorbantes et adsorbantes des liquides, compatibles avec le procédé d'extrusion-sphéronisation selon l'invention, ce composé présente une propriété particulièrement
5 avantageuse de gonflement dans l'eau, catalysant la dispersion des substances actives absorbées et/ou adsorbées.

En effet, ce gonflement facilite l'entrée du liquide dans les microcavités de la matière absorbante et adsorbante et l'extraction par lessivage des
10 produits actifs qu'elle porte.

Ce composé permet ainsi une dispersion par délitement rapide dans une solution aqueuse des composants adsorbés et/ou absorbés.

Grâce à ce moyen essentiel, il est possible d'atteindre un autre but de l'invention à savoir réaliser des sphéroïdes à dispersion rapide dans un milieu liquide comme l'eau notamment, avec l'aide ou non de la température. Le fluide obtenu peut être
15 utilisé par voie interne ou externe pour résoudre des problèmes notamment dans les domaines précédemment cités dans l'introduction.

Ainsi, par exemple après une absorption orale du produit, une libération rapide des substances a lieu
25 dans l'estomac, le liquide gastrique réalisant le lessivage nécessaire.

L'ensemble des principes actifs est libéré très rapidement, de manière contrôlée et reproductible. Cette biodisponibilité exceptionnelle rend cette
30 formulation originale et d'une grande efficacité en médecine préventive et curative.

Le procédé de fabrication de sphéroïdes à dispersion rapide selon l'invention comprend alors les étapes suivantes :

- 35 . fournir une solution ou une poudre active ;
 . fournir un mélange technologique homogène sec de polymère cellulosique hydroxypropylé faiblement

substitué à propriétés absorbantes et adsorbantes compatibles avec le procédé d'extrusion et de sphéronisation et permettant une dispersion par délitement rapide des composants apportés ;

- 5 . effectuer l'humidification du mélange sec par la solution active ou par un autre liquide aqueux ou non aqueux ;
- . extruder ;
- . former des sphéroïdes par sphéronisation du produit
- 10 extrudé ;
- . sécher ;
- . calibrer la composition desséchée pour former des systèmes multiparticulaires sphériques de granulométrie maîtrisée.

15 Là encore ce procédé peut comporter une étape supplémentaire consistant à pelliculer les systèmes multiparticulaires.

Afin d'améliorer encore ce résultat avantageux de libération rapide et de conférer de

20 nouvelles propriétés aux sphéroïdes, une caractéristique de l'invention consiste à utiliser les propriétés physico-chimiques et pharmaco-techniques particulières d'excipients compatibles avec la mise en forme des sphéroïdes, ainsi que leur aptitude à la

25 dispersion en milieu liquide, l'eau notamment, par désagrégation rapide une fois au contact d'un fluide, d'une solution complexe ou de toute composition liquide, pâteuse ou semi-pâteuse à teneur en eau élevée.

30 Selon un mode de réalisation préférentiel de l'invention, l'éther de cellulose hydroxypropylé est associé avec au moins un excipient à usage pharmaceutique conventionnellement utilisé pour sa solubilité aqueuse performante, par exemple de type

35 lactose ou autres dérivés, de préférence dans des proportions comprises sensiblement entre 20 et 50% de la masse sèche totale.

Il peut également être associé avec un excipient désintégrant à propriétés délitantes « flash », tel que la carboxyméthylcellulose sodique réticulée, de préférence dans des proportions voisines de 5% de la masse sèche totale.

La composition peut comprendre en outre pour lui conférer des propriétés supplémentaires d'autres excipients couramment utilisés avec les techniques actuelles, comme par exemple des liants, glissants, composés lubrifiants, tensioactifs ou autres.

Les exemples suivants permettent de mieux comprendre l'invention.

Des sphéroïdes à base de matières premières d'origine végétale (extraits liquides), de titre alcoolique et de résidu sec variables, ont été préparés par le procédé selon l'invention et avec l'excipient technologique décrit ci-dessus.

Exemple 1 :

. extrait liquide de valériane	350 ml
titre alcoolique : 27%, résidu sec : 9,1%	
. éther de cellulose hydroxypropylé	100g
faiblement substitué	

Exemple 2 :

. extrait liquide de vigne rouge	350 ml
titre alcoolique : 11%, résidu sec : 9,5%	
. éther de cellulose hydroxypropylé	100g
faiblement substitué	

Exemple 3 :

. extrait liquide de pissenlit	300 ml
titre alcoolique : 40%, résidu sec : 21,0%	
. éther de cellulose hydroxypropylé	100g
faiblement substitué	

REVENDECATIONS

- 5 1. Sphéroïdes caractérisés en ce qu'ils
sont formulés à partir d'au moins une substance active
absorbée et/ou adsorbée sur un mélange technologique
homogène sec de polymère cellulosique hydroxypropylé
faiblement substitué et qu'ils sont obtenus par un
procédé d'extrusion et de sphéronisation.
- 10 2. Sphéroïdes selon la revendication
précédente caractérisés en ce que la substance active
est d'origine végétale.
- 15 3. Sphéroïdes selon la revendication
précédente caractérisés en ce que la substance active
provient initialement d'un extrait alcoolique ou hydro-
alcoolique d'une ou de plusieurs matières premières
végétales.
- 20 4. Sphéroïdes selon l'une quelconque des
revendications précédentes caractérisés en ce que le
mélange technologique comprend un éther de cellulose
hydroxypropylé faiblement substitué au niveau des
groupes du noyau β -O-glucopyranosile.
- 25 5. Sphéroïdes selon la revendication
précédente caractérisés en ce que l'éther de cellulose
hydroxypropylé présente un taux de substitution
(groupements hydroxypropyls) de l'ordre de 10 %
notamment voisin de 11%.
- 30 6. Sphéroïdes selon la revendication 4 ou 5
caractérisés en ce que l'éther de cellulose
hydroxypropylé présente un pourcentage de fraction
soluble dans l'eau de l'ordre de 5 % notamment voisin
de 4,29%.
- 35 7. Sphéroïdes selon l'une quelconque des
revendications 4 à 6 caractérisés en ce que l'éther de
cellulose hydroxypropylé est associé avec au moins un
excipient à usage pharmaceutique conventionnellement
utilisé pour sa solubilité aqueuse performante et
notamment avec du lactose.

8. Sphéroïdes selon la revendication précédente caractérisés en ce que cet au moins un excipient représente sensiblement 20 à 50% de la masse sèche totale.

5 9. Sphéroïdes selon l'une quelconque des revendications 4 à 8 caractérisés en ce que l'éther de cellulose hydroxypropylé est associé à un excipient désintégrant à propriétés délitantes « flash » et
10 notamment avec de la carboxyméthylcellulose sodique réticulée.

10. Sphéroïdes selon la revendication précédente caractérisés en ce que cet excipient désintégrant représente environ 5% de la masse sèche totale.

15 11. Sphéroïdes selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils sont regroupés dans des capsules ou gélules.

12. Composition végétale, minérale, vitaminique ou à base de composants actifs organiques
20 caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme galénique de sphéroïdes selon l'une quelconque des revendications précédentes.

13. Procédé de fabrication de sphéroïdes fortement titrés en principes actifs caractérisé en ce
25 qu'il comprend les étapes suivantes :

- . fournir une solution ou une poudre active très concentrée ;
- . fournir un mélange technologique homogène sec de polymère cellulosique hydroxypropylé faiblement
30 substitué à propriétés absorbantes et adsorbantes très élevées ;
- . effectuer l'humidification du mélange sec par la solution active ou par un autre liquide aqueux ou non aqueux ;
- 35 . extruder ;
- . former des sphéroïdes par sphéronisation du produit extrudé ;

- . sécher ;
- . calibrer la composition desséchée pour former des systèmes multiparticulaires sphériques de granulométrie maîtrisée.

5 14. Procédé de fabrication de sphéroïdes à dispersion rapide caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- . fournir une solution ou une poudre active ;
- . fournir un mélange technologique homogène sec de polymère cellulosique hydroxypropylé faiblement substitué à propriétés absorbantes et adsorbantes compatibles avec le procédé d'extrusion et de sphéronisation et permettant une dispersion par délitement rapide des composants apportés ;
- 10 . effectuer l'humidification du mélange sec par la solution active ou par un autre liquide aqueux ou non aqueux ;
- 15 . extruder ;
- . former des sphéroïdes par sphéronisation du produit extrudé ;
- 20 . sécher ;
- . calibrer la composition desséchée pour former des systèmes multiparticulaires sphériques de granulométrie maîtrisée.

25 15. Procédé de fabrication de sphéroïdes selon la revendication 12 ou 13 caractérisé en ce qu'il comprend en outre l'étape suivante :

- . pelliculer ces systèmes multiparticulaires.

30 16. Procédé de fabrication de sphéroïdes selon l'une quelconque des revendications 12 à 14 caractérisé en ce que la masse de liquide d'humidification est comprise entre 3 et 5 fois la masse de polymère cellulosique hydroxypropylé utilisée.

35 17. Procédé de fabrication de sphéroïdes selon l'une quelconque des revendications 12 à 15 caractérisé en ce que la filière de l'extrudeuse comporte des orifices de 1000 microns de diamètre

d'ouverture et de 1000 microns de longueur et en ce que la vitesse d'extrusion est de 100 rpm.

5 18. Procédé de fabrication de sphéroïdes selon l'une quelconque des revendications 12 à 16 caractérisé en ce que le cycle de sphéronisation, effectué avec un appareil de sphéronisation de 25 cm de diamètre, est d'une durée de 5 minutes à une vitesse de rotation de 1040 rpm.

10 19. Procédé de fabrication de sphéroïdes selon l'une quelconque des revendications 12 à 17 caractérisé en ce que les sphéroïdes sont séchés à une température voisine de 30-40°C.

15 20. Procédé de fabrication de sphéroïdes selon l'une quelconque des revendications 12 à 18 caractérisé en ce que la composition desséchée est calibrée de façon à obtenir des sphéroïdes de granulométrie comprise entre 350 microns et 1250 microns, pour un rendement d'au moins 95% de la masse des sphéroïdes produits.