

(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
5 février 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/010983 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K 9/50**
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002382
- (22) Date de dépôt international : 28 juillet 2003 (28.07.2003)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
02/09532 26 juillet 2002 (26.07.2002) FR
- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33, avenue du
Docteur Georges Lévy, F-69200 Vénissieux (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **GUIM-
BERTEAU, Florence** [FR/FR]; 3, route de la Garenne,
F-33450 Montussan (FR). **CASTAN, Catherine** [FR/FR];
Le Verger du Gontey, 55, chemin du May, F-69530 Or-
lienas (FR). **MEYRUEIX, Rémi** [FR/FR]; 42, rue Hector
Berlioz, Le Bois Saint-Rambert, F-69009 Lyon (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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL FORMULATION IN THE FORM OF A PLURALITY OF MICROCAPSULES FOR
PROLONGED RELEASE OF ACTIVE PRINCIPLE(S) WITH LOW SOLUBILITY

(54) Titre : FORMULATION PHARMACEUTIQUE ORALE SOUS FORME D'UNE PLURALITE DE MICROCAPSULES PER-
METTANT LA LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S) PEU SOLUBLE(S)

(57) Abstract: The invention concerns microcapsules with prolonged release of active principles with low solubility, consisting of a core containing the active principle and coated with a polymer layer which controls the release of the active principle. The aim is that said oral microcapsules containing hardly soluble active principles, should have a coating film of sufficient thickness to ensure controlled permeability and should be adapted to industrial reproduction. This is achieved by the inventive microcapsules of mean diameter less than 1000 microns, and whereof the coating film contains a film-forming polymer (P1) insoluble in gastrointestinal tract fluids, a water-soluble polymer (P2), a plasticizer (PL), and optionally a lubricating surfactant (TA). Said microcapsules are characterized in that their coating films represents at least 3 % p/p of dry matter, relative to their total weight and their core contains a hardly soluble active principle and a solubilizing agent (polyoxyethylene hydrogenated castor oil) which provides the core wherein it is contained with properties such that the behaviour of the exposed core (non-coated) in a given dissolving test (TD), is as follows: release of 80 % of active principle in less than two hours. The invention also concerns the use of such microcapsules in galenic formulation.

(57) Abrégé : L'invention concerne des microcapsules à libération prolongée de principes actifs (PA) de faible solubilité, constituées d'un coeur contenant le PA et enrobé d'une couche de polymère qui contrôle la libération du PA. Le but est que ces microcapsules orales de PA peu soluble, aient une pellicule d'enrobage d'épaisseur suffisante pour assurer une perméabilité contrôlée et industriellement reproductible. Ce but est atteint par les microcapsules selon l'invention de diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, et dont la pellicule d'enrobage contient un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ; un polymère hydrosoluble (P2) ; un plastifiant (PL) ; et éventuellement un agent tensioactif (TA) lubrifiant ; qui sont caractérisées en ce que leur pellicule d'enrobage représente au moins 3 % p/p sec, de leur masse totale, et leur c ur contient un PA peu soluble et un agent solubilisant (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée) qui confère au coeur dans lequel il est inclus des propriétés telles que le comportement du coeur nu (non enrobé) dans un test de dissolution TD donné, est le suivant: libération de 80 % du PA en moins de deux heures. L'invention concerne aussi les applications desdites microcapsules en galénique.

WO 2004/010983 A2

Formulation pharmaceutique orale sous forme d'une pluralité de microcapsules permettant la libération prolongée de principe(s) actif(s) peu soluble(s)

Le domaine de l'invention est celui de la libération modifiée de principes actifs (PA) pharmaceutiques de faible solubilité.

Dans le présent exposé, l'expression "*libération modifiée*", désigne indifféremment une libération du (ou des) principe(s) actif(s) débutant dès la mise en contact de la forme galénique avec son milieu de dissolution (in vivo ou in vitro) ou bien encore une libération du (ou des) principe(s) actif(s) ne débutant qu'après une durée prédéterminée allant par exemple de 0,5 à plusieurs heures. Ainsi au sens de l'invention, une prolongation de la libération correspond à un temps de libération de 50% du (ou des) principe(s) actif(s) qui est typiquement de plusieurs heures et qui peut s'étendre de 0,25 à 20 heures, par exemple.

L'expression "*faible solubilité*" se rapporte à des principes actifs dont la solubilité dans l'eau est inférieure à 10 g/l à 25°C.

Plus précisément, l'invention concerne des formulations pharmaceutiques à libération prolongée de principes actifs de faible solubilité, cette formulation étant constituée d'une pluralité de microcapsules constituées d'un cœur contenant le principe actif de faible solubilité et enrobé d'une couche de polymère qui contrôle la libération du PA.

Parmi les différents systèmes à libération modifiée, les systèmes galéniques à libération modifiée constitués d'une pluralité de microcapsules de type réservoir de diamètre moyen inférieur à 1000 microns, sont particulièrement avantageux. En effet, dans ces systèmes, la dose de principe(s) actif(s) à administrer se répartit entre grand nombre de microcapsules (typiquement 10000 pour une dose de 500 mg et un diamètre de 400 microns) et ce type de système présente, de ce fait, les avantages intrinsèques suivants :

- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération modifiée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant;
- la sensibilité à la variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange, qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible;
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA « dose dumping ». Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en principe(s) actif(s). On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de principe(s) actif(s) agressif;

- Il est possible de combiner plusieurs formes galéniques (libération immédiate et/ou retardée et/ou prolongée) comportant un ou plusieurs principes actifs, dans ces systèmes "multimicrocapsulaires";
- il n'induit pas de dégradation du PA;
- 5 • Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du (ou des) principe(s) actif(s) devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du (ou des) principe(s) actif(s).

10 Dans le cas cependant où la solubilité du PA est faible, la réalisation d'une forme microparticulaire à libération modifiée se heurte à une difficulté importante.

La diffusion du principe actif à travers la pellicule d'enrobage entourant chaque microcapsule s'effectue sous l'action du gradient de concentration en PA dissous entre
15 l'intérieur et l'extérieur de la microcapsule. En d'autres termes, c'est la différence de pression osmotique du PA entre l'intérieur et l'extérieur de la microcapsule qui est le moteur de la libération. La concentration interne en PA est la concentration à saturation. La concentration externe en PA est quant à elle négligeable, en conditions usuelles (dites "sink"). Le moteur de la libération est donc directement lié à la concentration à saturation
20 du PA, c'est à dire à sa solubilité.

Pour les PA peu solubles, la concentration à saturation en PA est peu élevée et la diffusion du PA vers l'extérieur est donc a priori très lente, même pour des pellicules d'enrobage peu épaisses .

Et de toutes façons, pour des pellicules d'enrobage de faibles épaisseurs, on se
25 heurte aux difficultés suivantes :

- (a) Le dépôt d'une pellicule d'enrobage de très faible épaisseur n'est pas régulier : des lacunes côtoient des zones de surépaisseurs, et la libération du PA n'est pas prolongée.
- (b) Le contrôle industriel du procédé de dépôt d'une très faible épaisseur devient
30 très délicat et peu reproductible.

Par ailleurs, pour les pellicules d'enrobage plus épaisses, la libération du PA est extrêmement lente, voire inexistante.

35 La difficulté à modifier la libération d'un PA peu soluble explique le petit nombre de solutions techniques qui ont été proposées à ce jour.

S'agissant des systèmes galéniques, solides, multimicrocapsulaires, on connaît ceux constitués par une multiplicité de particules ou microcapsules portant chacune du principe(s) actif(s) enrobé d'une couche de pelliculage à base d'éthylcellulose, de polyvinylpyrrolidone, de stéarate de magnésium et d'huile de ricin, par exemple. Un tel système galénique est divulgué dans la demande PCT WO-96/11675. Ces microcapsules-réservoirs tirent de leur multiplicité un avantage, qui est un temps de vidange gastrique plus régulier et reproductible. De plus, leur taille comprise entre 50 et 1 000 μm ainsi que les caractéristiques de leur enrobage permet d'accroître leur temps de transit dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal et, par suite, de maintenir l'absorption du principe(s) actif(s) pendant tout ou partie de ce temps de séjour dans l'intestin grêle. Mais, le système galénique multimicrocapsulaire selon le WO-96/11675 est perfectible en ce qui concerne les PA peu solubles administrables oralement, car il ne propose pas de solution au problème de la diffusion d'un tel PA peu soluble à travers une pellicule d'enrobage d'une épaisseur suffisamment importante, par exemple de plusieurs microns.

S'agissant de l'art antérieur sur les microcapsules à libération modifiée de principe actifs peu solubles, il convient de mentionner tout d'abord la demande de brevet PCT WO-99/49846 qui décrit une préparation pharmaceutique composée de particules submicroniques (0,05 à 10 μm) associant un principe actif peu soluble avec un composé phospholipidique, un composé modifiant les charges de surface et un polymère bloc. Cette préparation a pour objectif d'améliorer la biodisponibilité et la stabilité du principe actif et trouve ses applications dans des formes injectables ou bien destinées à être administrées par voie oculaire ou nasale. Une forme à libération prolongée n'est obtenue qu'en cas d'injection intramusculaire.

La demande de brevet PCT WO-00/18374 décrit une invention de même nature que la précédente : le principe actif sous forme de particules submicroniques ($< 1000 \text{ nm}$) est stabilisé par un composé associé à la surface des particules et mélangé à un polymère. Ce mélange peut ensuite être mis sous forme de granules ou pellets et éventuellement de comprimé. Le principe actif est rapidement dissous et c'est l'augmentation de la biodisponibilité obtenue grâce à la réduction de taille qui permet d'avoir une concentration plasmatique efficace sur une période prolongée.

La demande de brevet GB-2 202 143 décrit des sphéroïdes de diamètre supérieur à 0,5 mm et de préférence supérieur à 0,8 mm, contenant le principe actif faiblement soluble dispersé dans 70 à 99,5% de cellulose microcristalline. Cette forme matricielle ne requiert aucun enrobage contrôlant la libération du principe actif.

La demande de brevet JP-8073345 décrit un système à libération contrôlée composé d'un granulé pelliculé. Le granulé contient un principe actif faiblement soluble à

pH neutre et des acides inorganiques. Ce système propose donc une solution adaptée uniquement au cas des principes actifs basiques faiblement solubles.

Enfin, le brevet européen EP-B-0 249 587 concerne une préparation solide permettant la libération lente d'une substance active, faiblement soluble (< 0,1 % en poids). Cette préparation à libération contrôlée peut se présenter sous forme de gélules 5 comprenant des capsules constituées de granules enrobés. Les granules comprennent le principe actif peu soluble et un solubilisant constitué par le produit commercial Cremophor® RH 40 (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée : 40 motifs oxyde d'éthylène), ainsi que d'autres additifs tels que la polyvinylpyrrolidone, la cellulose, 10 l'amidon et le lactose. Ces granules de taille comprise entre 700 et 1120 µm sont revêtus d'une couche d'enrobage en éthylcellulose, permettant le contrôle de la libération. Les ingrédients des granules que sont la polyvinylpyrrolidone, la cellulose, l'amidon de maïs et le lactose, semblent être les éléments du système de gel hydrophile propre à la forme galénique selon l'EP-B-0 249 587. Ces capsules comportent donc un seul constituant 15 (éthylcellulose) dans leur couche d'enrobage, ce qui limite ses capacités en matière de modification de la libération du principe actif. En particulier, il est douteux qu'une couche d'enrobage uniquement composée d'éthylcellulose (connue pour former des films imperméables), permette la libération d'un PA peu soluble, de manière contrôlée et industriellement reproductible, sur une durée de quelques heures, par exemple.

20

Aucune de ces demandes de brevet ne décrit des microparticules de type réservoir ou microcapsules pour lesquelles la libération prolongée du principe actif peu soluble est contrôlée par sa diffusion au travers d'une membrane, ayant une épaisseur suffisante pour assurer une perméabilité contrôlée et industriellement reproductible. Elles n'enseignent 25 pas non plus de quelle façon aboutir à un tel système.

Devant cette vacuité de l'art antérieur, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de proposer une forme à libération modifiée de PA peu soluble(s) constituée d'une pluralité de microcapsules, formée chacune par un cœur contenant le PA et enrobé 30 d'une pellicule d'enrobage.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir une pluralité de microcapsules de type réservoir de PA de faible solubilité, pour l'administration orale de ce (ou ces) dernier(s), la pellicule d'enrobage de ces microcapsules ayant une épaisseur suffisante pour assurer une perméabilité contrôlée et industriellement reproductible.

35 Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une pluralité de microcapsules de PA peu soluble(s), de taille inférieure à 1000 µm.

Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme galénique orale et constituée d'un grand nombre (par exemple de l'ordre de plusieurs milliers) de

microcapsules, cette multiplicité assurant statistiquement une bonne reproductibilité de la cinétique de transit du PA dans tout le tractus gastro-intestinal, de sorte qu'il en résulte un meilleur contrôle de la biodisponibilité et donc une meilleure efficacité.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une pluralité de microcapsules de PA peu soluble(s), pour l'administration orale de ce (ou ces) dernier(s) selon un profil de libération prolongée et/ou éventuellement retardée, de telle sorte que le temps de demi-libération $t_{1/2}$ soit compris entre 0,25 et 20 heures.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une forme orale à libération modifiée dans laquelle le (ou les) PA est (sont) sous forme de pluralité de particules enrobées individuellement pour former des microcapsules et dans laquelle il est possible de mélanger plusieurs principes actifs sous forme multimicrocapsulaire, libérés selon des temps de libération respectifs différents.

S'étant fixé tous les objectifs ci-dessus parmi d'autres, les inventeurs ont eu le mérite de mettre au point un système galénique multimicrocapsulaire à libération prolongée de PA peu solubles:

- qui permette d'ajuster le temps de demi-libération du PA entre 0,25 et 20 heures,
- qui soit reproductible et aisé à mettre en œuvre industriellement grâce à un rapport de la masse de la pellicule d'enrobage à la masse de la particule, supérieur à 3 % p/p sec, de préférence supérieur à 5 % p/p sec, et, plus préférentiellement encore compris entre 3 et 40 % p/p sec.

Pour ce faire, les inventeurs ont eu le mérite de découvrir après de nombreux essais des microcapsules de structure particulière qui permettent de satisfaire aux objectifs rappelés ci dessus, parmi d'autres.

Ainsi, l'invention concerne des microcapsules permettant la libération modifiée d'au moins un PA peu soluble, destinées à être administrées par voie orale et du type de celles :

- constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,
- dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :

- -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal
→ -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2)
→ -III- au moins un plastifiant (PL)
5 → -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;
caractérisées en ce que :

- leur pellicule d'enrobage représente au moins 3 % p/p sec, de préférence au moins 5 % p/p sec de leur masse totale,
- leur cœur contient au moins un PA et au moins un agent solubilisant ayant pour
10 particularité, dès lors qu'il est mis en solution aqueuse à une concentration de 20 % p/p à 37°C, d'accroître de plus de 50 % la solubilité du PA.

Il est intéressant de noter que cette structure originale de microcapsules avec un cœur comprenant un agent solubilisant et un enrobage à base de P1/P2/PL/(TA), est
15 conçue de manière à améliorer significativement la solubilité du PA en solution aqueuse. Pour parvenir à cela, les microcapsules selon l'invention sont en effet réalisées de telle sorte qu'elles facilitent le mouillage de la surface des cristaux du PA par l'eau.

La solubilité du principe actif est par exemple mesurée en introduisant le PA dans
20 une solution aqueuse contenant l'agent solubilisant. La solution est agitée à 37°C pendant 6 heures puis filtrée sur un filtre de 0,2 µm de diamètre de pore. La teneur en PA solubilisé est évaluée par chromatographie HPLC ou toute autre technique analytique appropriée.

25 De préférence, les composants P1, P2, PL de la pellicule d'enrobage satisfont aux caractéristiques suivantes :

- fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage, comprise entre 40 et 90% et de préférence entre 50 et 80%;
- fraction massique en poids sec P2/P1+P2 comprise entre 15 et 60 % et de
30 préférence entre 15 et 55%;
- fraction massique en poids sec PL/P1+PL comprise entre 1 et 30 % et de préférence entre 5 et 25 %.

Selon une variante avantageuse, la pellicule d'enrobage comprend du composant
35 TA à raison de 2 et 20 % et de préférence entre 4 et 15 % de la masse totale de l'enrobage sec.

De préférence, la pellicule d'enrobage représente 3 à 40 % p/p sec de la masse totale des microcapsules.

Conformément à des modalités préférées de réalisation de l'invention, le cœur contenant le PA et l'agent solubilisant peut avoir l'une ou l'autre des structures suivantes :

Structure A

5 Le cœur est constitué d'une microbille agréée pour l'administration orale chronique, composée par exemple et de façon non limitative, de dérivés de la cellulose et/ou de composés hydrophiles tels que le sucrose et/ou le dextrose, etc . Ce cœur neutre est recouvert d'une couche comprenant un mélange du PA et d'au moins un agents solubilisants tels que définis ci après.

Structure B

10 Le cœur est composé d'un monocrystal de PA enrobé par une couche contenant l'agent solubilisant définis ci après.

Structure C

15 Le cœur est un granulé composé du mélange du ou des PA, d'un ou plusieurs excipients de granulation connus de l'homme de l'art et d'un ou plusieurs agents solubilisants définis ci après.

20 Outre le fait qu'ils permettent de résoudre le problème technique à la base de l'invention, l'une des nombreuses caractéristiques avantageuses de ces agents solubilisants est qu'ils appartiennent à la famille des excipients pharmaceutiques agréés pour l'administration orale chronique, par la plupart des autorités compétentes en la matière dans le monde.

De plus, ces solubilisants sont sélectionnés de telle sorte qu'ils n'induisent pas de dégradation du PA.

25 Avantageusement, le (ou les) agent(s) solubilisant(s) présent(s) dans le cœur avec le PA, confère(nt) au cœur dans lequel il(s) est (sont) inclus des propriétés telles que le comportement du cœur nu (non enrobé) dans un test de dissolution TD donné défini dans les exemples infra, est le suivant : libération de 80 % du PA en moins de deux heures, de préférence en moins d'une heure.

30 Ces agents solubilisants sont de préférence choisis de façon non exhaustive parmi les familles suivantes:

(a) les polymères hydrophiles, de préférence :

- PolyVinylPyrrolidone,
- Alcool PolyVinylique,
- 35 - dérivés hydrophiles de la cellulose de préférence l'hydroxypropylcellulose et/ou la CarboxyMéthylCellulose,
- maltodextrines,
- polyéthylèneglycol (PEG);

(b) les tensioactifs, de préférence :

- Copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
- Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
- SodiumDodécylSulfate,
- 5 - esters de saccharose et de sorbitan,
- Phospholipides,
- Polyéthylène glycol(PEG)-stéarate,
- Disodiumpamoate,
- huiles polyoxyéthylénées,
- 10 - polysorbates;

(c) ou encore parmi les séquestrants, de préférence les cyclodextrines ;

(d) et leurs mélanges.

Suivant une caractéristique préférée de l'invention, la fraction massique [agent
15 solubilisant] x 100/ [agent solubilisant + PA] est supérieure ou égale à 5 % et de
préférence comprise entre 10 et 98%.

De préférence, P1 est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, de préférence
20 l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose,
- les dérivés acryliques,
- les polyvinylacétates,
- et leurs mélanges.

25 De préférence, P2 est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
- les polyacrylamides,
- les poly-N-vinylamides,
- les poly-N-vinyl-lactames,
- 30 • les alcools polyvinyliques (APV),
- les polyoxyéthylènes (POE),
- les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- et leurs mélanges.

35 De préférence, PL est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant:
glycérides acétylés, glycérolmono-stéarate, glycéryltriacétate,
glycéroltributyrate,

- les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant:
dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctylphthalate,
 - les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant :
acétyltributylcitrate, acétyltriéthylcitrate, tributylcitrate, triéthylcitrate,
 - 5 • les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant:
diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
 - les adipates,
 - les azélates,
 - les benzoates,
 - 10 • les huiles végétales,
 - les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
 - les malates, de préférence le diéthylmalate,
 - les oxalates, de préférence le diéthylloxalate,
 - les succinates; de préférence le dibutylsuccinate,
 - 15 • les butyrates,
 - les esters de l'alcool cétylique,
 - l'acide salicylique,
 - la triacétine,
 - les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
 - 20 • la cutine,
 - l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
 - et leurs mélanges.
- De préférence, TA est sélectionné dans le groupe de produits suivants :
- 25 • les tensioactifs anioniques, de préférence dans le sous-groupe des sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
 - et/ou les tensioactifs non ioniques, de préférence dans le sous-groupe suivant:
 - 30 ○ les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
 - les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
 - les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
 - les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
 - les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou
 - 35 de zinc,
 - les stéarylfumarates, de préférence de sodium,
 - le béhénate de glycérol,
 - et leurs mélanges.

Cette préparation selon l'invention permet de réaliser une forme multimicrocapsulaire à libération modifiée de PA peu solubles, le temps de demi-libération du PA pouvant être ajusté entre 0,25 et 20 heures de façon reproductible grâce à
5 l'utilisation d'une pellicule d'enrobage que l'on peut qualifier de pellicule d'enrobage de diffusion, suffisamment épaisse.

Par ailleurs, pour des PA peu solubles dont la fenêtre d'absorption est limitée, une telle pluralité de microcapsules (typiquement 10 000 pour une dose de 500 mg et un
10 diamètre moyen de 400 microns) présente les avantages intrinsèques suivants :

- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération retardée et contrôlée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.
- 15 • La variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible.
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA "*dose dumping*". Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en PA. On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale
20 de PA agressif.
- Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du PA devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du PA.

25 Les PA peu solubles utilisés pour la préparation des microcapsules à libération modifiée, de préférence contrôlée, selon l'invention peuvent être choisis parmi au moins l'une des grandes variétés de substances actives suivantes :

antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypo-lipémiant, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs,
30 promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuro-leptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, anti-migraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

35

De préférence, le ou les PA est (sont) choisi(s) parmi les composés suivants : prazosine, acyclovir, nifedipine, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, sulpiride, terfenadine, carbamazepine, fluoxétine, alprazolam,

famotidine, ganciclovir, spironolactone, acide acétylsalicylique, quinidine, morphine, amoxicilline, paracétamol, métoclopramide, vérapamil et leurs mélanges.

- S'agissant de la préparation des microcapsules selon l'invention, cela renvoie à des techniques de microencapsulation accessibles à l'homme du métier, dont les principales sont résumées dans l'article de C. DUVERNEY et J. P. BENOIT dans "L'actualité chimique", décembre 1986. Plus précisément, la technique considérée est la microencapsulation par pelliculage, conduisant à des systèmes "réservoir" individualisés par opposition aux systèmes matriciels.
- Pour plus de détails, on se référera au brevet EP-B-0 953 359.

- Les particules de PA de granulométrie désirée et nécessaire à la réalisation des microcapsules selon l'invention peuvent être des cristaux de PA pur et/ou ayant subi un prétraitement par l'une des techniques conventionnelles en la matière, comme par exemple la granulation, en présence d'au moins un agent liant classique et/ou d'un agent modifiant les caractéristiques de solubilité intrinsèque du PA.

- La présente invention vise également un médicament comprenant les microcapsules telles que définies ci-dessus.
- Ce médicament peut être sous forme solide : comprimé, gélule, poudre, etc ou sous forme liquide, par exemple suspension aqueuse.

- Conformément à l'invention, il est également proposé à titre de solution aux problèmes évoqués au début du présent exposé, à savoir : libération modifiée, de préférence prolongée, de PA peu solubles, dans une forme galénique avalable aisément, le tout dans une perspective de couverture thérapeutique longue, efficace et sûre, d'utiliser une pluralité de microcapsules :

- constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,
- dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :
 - -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
 - -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;

→ -III- au moins un plastifiant (PL) ;

→ -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;

caractérisées en ce que :

- 5
- la pellicule d'enrobage des microcapsules représente au moins 3 % p/p sec, de préférence au moins 5 % p/p sec de la masse totale,
 - et leur cœur contient au moins un PA et au moins un agent solubilisant ayant pour particularité, dès lors qu'il est mis en solution aqueuse à une concentration de 20 % p/p à 37°C, d'accroître de plus de 50% la solubilité du PA,
- 10
- pour fabriquer un médicament à base d'au moins un PA peu soluble et administrable par voie orale, avalable aisément et qui se libère in vivo de manière contrôlée, prolongée, et éventuellement retardée.

Selon encore un autre de ses objets, la présente invention concerne une méthode de traitement thérapeutique, dans laquelle on a recours à un médicament tel que défini ci-dessus en tant que produit *per se* ou en tant que produit obtenu par le procédé sus-décrit.

15

L'invention sera mieux comprise sur le plan de sa composition de ses propriétés et de son obtention, à la lecture des exemples ci-après, donnés uniquement à titre d'illustration et permettant de faire ressortir les variantes de réalisation et les avantages de l'invention.

20

DESCRIPTION DES FIGURES :

- La figure 1 représente la courbe du pourcentage de PA dissous (% D) en fonction du temps (t) en heures (H), des microcapsules de l'exemple 1, dans le test de dissolution TD.
- La figure 2 représente la courbe du pourcentage de PA dissous (% D) en fonction du temps (t) en heures (H), des microcapsules de l'exemple 2, dans le test de dissolution TD.
- 30 - La figure 3 représente la courbe du pourcentage de PA dissous (% D) en fonction du temps (t) en heures (H), des microcapsules de l'exemple 3, dans le test de dissolution TD.

35

Exemple 1

1.1 - Préparation de microcapsules de Spironolactone :

Etape 1 : Granulé

180 g de spironolactone, 100 g d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40 motifs oxyde d'éthylène), commercialisée sous la marque Cremophor® RH 40 et 120 g de Povidone (Plasdone® K29/32) sont préalablement solubilisés dans un mélange eau / acétone / isopropanol (5/57/38 m/m). Cette solution est ensuite pulvérisée sur 800 g de sphères de cellulose Celphere® CP – 305 (ASAHI KASEI ; diamètre compris entre 300 et 500 µm) dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt® GPC-G1.

Etape 2 : Enrobage

50 g de granules obtenus précédemment sont enrobés par 1,60 g d'éthylcellulose (Ethocel® 7 Premium), 0,16 g de Dibutyl-Sébacate, 0,64 g d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40 motifs oxyde d'éthylène), commercialisée sous la marque Cremophor® RH 40 et 0,80 g de povidone (Plasdone® K29/32) dissous dans un mélange acétone / isopropanol (60/40 m/m), dans un appareil à lit d'air fluidisé miniGlatt.

1.2 - Composition des microcapsules :Tableau 1

Ingrédients	% massique	Formule de fabrication (en g)
Granulés Spironolactone	94.00	
- Sphères de cellulose	(62,7)	50
- Plasdone® K29/32	(9,4)	
- Cremophor® RH 40	(7,8)	
- Spironolactone	(14,1)	
Enrobage	6.00	
- Ethocel® 7 Premium	(3,0)	3,2
- Plasdone® K29/32	(1,5)	
- Cremophor® RH 40	(1,2)	
- Dibutyl Sébacate	(0,3)	

1.3 -Accroissement de la solubilité

Dans une solution aqueuse à pH 6,8 et comportant 20 % en poids de Cremophor® RH 40, la solubilité à 25°C de la spironolactone, qui sans agent solubilisant est de l'ordre de 38 mg/l, est multipliée par un facteur 5.

1.4 – Test de Dissolution (TD) :

La cinétique de libération de la spironolactone est déterminée par un test de dissolution (Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3ème édition, milieu tampon phosphate pH 6,8, volume 1000 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 240 nm).

- 5 Le test TD est tout d'abord réalisé sur des granulés non enrobés, puis sur des microcapsules comprenant ces granulés.

Résultat du test TD :

- 10 - Granulés non enrobés : la libération est complète (supérieure à 97% dissolution) à t = 1 heure.
- Microcapsules : Le résultat est présenté dans la FIG.1 ci-jointe.

La composition des microcapsules décrite ci-dessus permet d'obtenir un profil à libération modifiée sur 8 h, de spironolactone très faiblement soluble (0,02 g/l). La membrane
15 représente 6% du poids de la microcapsule, ce qui assure un profil de libération reproductible dans un procédé industriel.

Exemple 2

20

2.1 - Préparation de microcapsules de Spironolactone :

Etape 1 : Granulé

180 g de spironolactone, 100 g d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40 motifs
25 oxyde d'éthylène), commercialisée sous la marque Cremophor® RH 40 et 120 g de Povidone (Plasdone® K29/32) sont préalablement solubilisés dans un mélange eau / acétone / isopropanol (5/57/38 m/m). Cette solution est ensuite pulvérisée sur 800 g de sphères de cellulose (de diamètre compris entre 300 et 500 µm) dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt® GPC-G1.

30

Etape 2 : Enrobage

50 g de granulés obtenus précédemment sont enrobés par 1,44 g d'éthylcellulose (Ethocel® 7 Premium), 0,16 g d'huile de ricin, 0,64 g de copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène (Lutrol® F-68) et 0,96 g de povidone (Plasdone® K29/32) dissous dans
35 un mélange acétone / isopropanol (60/40 m/m), dans un appareil à lit d'air fluidisé miniGlatt®.

2.2 - Composition des microcapsules :

Tableau 2

Ingrédients	% massique	Formule de fabrication (en g)
Granulés Spironolactone - Sphères de cellulose - Plasdone® K29/32 - Cremophor® RH 40 - Spironolactone	94.00 (62,7) (9,4) (7,8) (14,1)	50
Enrobage - Ethocel 7 Premium - Plasdone K29/32 - Lutrol F-68 - Huile de ricin	6.00 (2,7) (1,8) (1,2) (0,3)	3,2

5 2.3 - Test TD:

La cinétique de libération de la spironolactone est déterminée par un test de dissolution (Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3ème édition, milieu tampon phosphate pH 6,8, volume 1000 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 240 nm).

10

Résultat test TD :

Le résultat est présenté dans la FIG.2 ci-jointe

La composition des microcapsules décrite ci-dessus permet d'obtenir un profil à libération modifiée sur 8 h, de spironolactone très faiblement soluble (0,02 g/l). La membrane représente 6% du poids de la microcapsule, ce qui assure un profil de libération reproductible dans un procédé industriel.

20 Exemple 3

3.1 - Préparation de microcapsules de Spironolactone :

Etape 1 : Granulé

25 35 g de spironolactone, 2,5 g d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40 motifs oxyde d'éthylène), commercialisée sous la marque Cremophor® RH 40, 12.5 g de

Povidone (Plasdone® K29/32) et 200 g de lactose sont préalablement mélangés à sec dans un granulateur de laboratoire (Mi-PRO / Pro-C-ept) pendant 5 minutes. Ce mélange pulvérulent est ensuite granulé à l'eau (20 g). Les granules sont séchés à 40°C en étuve ventilée, puis calibrés sur grille de 500 µm. On sélectionne par tamisage la fraction 200-
5 500 µm.

Etape 2 : Enrobage

50 g de granules obtenus précédemment sont enrobés par 1,88 g d'éthylcellulose (Ethocel® 7 Premium), 0,23 g d'huile de ricin, 0,75 g d'huile de ricin hydrogénée
10 polyoxyéthylénée (40 motifs oxyde d'éthylène), commercialisée sous la marque Cremophor® RH 40 et 0,90 g de povidone (Plasdone® K29/32) dissous dans un mélange acétone / isopropanol (60/40 m/m), dans un appareil à lit d'air fluidisé miniGlatt.

15

3.2 - Composition des microcapsules :

Tableau 3

Ingrédients	% massique	Formule de fabrication (en g)
Granulés Spironolactone - Lactose - Plasdone®K29/32 - Cremophor® RH 40 - Spironolactone	93.00 (74,40) (4,65) (0,93) (13,02)	50
Enrobage - Ethocel®7 Premium - Plasdone® K29/32 - Cremophor® RH 40 - Huile de ricin	7.00 (3,50) (1,68) (1,40) (0,42)	3,76

20

3.3 -Test :

La cinétique de libération de la spironolactone est déterminée par un test de dissolution (Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3ème édition, milieu tampon
25 phosphate pH 6,8, volume 1000 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 240 nm).

Résultat du test TD :

Le résultat est présenté dans la **FIG.3** ci-jointe

- 5 La composition des microcapsules décrite ci-dessus permet d'obtenir un profil à libération modifiée sur 12 h, de spironolactone très faiblement soluble (0,02 g/l). La membrane représente 7% du poids de la microcapsule, ce qui assure un profil de libération reproductible dans un procédé industriel.

10 **Exemple 4**

La capacité de l'agent solubilisant formé par le Cremophor® RH 40 à solubiliser un principe actif formé par la spironolactone, est testée selon la méthode de mesure de la solubilité suivante :

- 15 Le PA est introduit dans une solutions aqueuse contenant l'agent solubilisant. La solution est agitée à 37°C pendant 6 heures puis filtrée sur un filtre de 0,2 µm de diamètre de pore. La teneur en PA solubilisé est évaluée par HPLC. Les résultats sont donnés dans le tableau 4 ci-après.

20

Tableau 4

Crémophor® RH 40 % p/p à 37° C	(Spironolactone) dissoute en solution mg/ml
0	< 0,1
1	0,1
2	0,2
5	0,4
10	0,8
20	1,4

REVENDICATIONS

- 1- Microcapsules permettant la libération modifiée d'au moins un PA peu soluble, destinées à être administrées par voie orale et du type de celles :
- 5 • constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération modifiée du (ou des) PA,
- 10 • dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- 15 • dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :
- -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
- -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;
- -III- au moins un plastifiant (PL) ;
- -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;
- caractérisées en ce que :
- 20 ➤ leur pellicule d'enrobage représente au moins 3 % p/p sec, de préférence au moins 5% p/p sec de leur masse totale,
- 25 ➤ et leur cœur contient au moins un PA et au moins un agent solubilisant ayant pour particularité, dès lors qu'il est mis en solution aqueuse à une concentration de 20 % p/p à 37°C, d'accroître de plus de 50% la solubilité du PA.
- 25 -2- Microcapsules selon la revendication 1, caractérisées en ce que les composants P1, P2, PL de la pellicule d'enrobage satisfont aux caractéristiques suivantes :
- 30 ▪ fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage, comprise entre 40 et 90 % et de préférence entre 50 et 80 %;
- fraction massique en poids sec P2/P1+P2 comprise entre 15 et 60 % et de préférence entre 15 et 55 %;
- fraction massique en poids sec PL/P1+PL comprise entre 1 et 30 % et de préférence entre 5 et 25 %.
- 35 -3- Microcapsules selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que la pellicule d'enrobage comprend du composant TA à raison de 2 et 20 % et de préférence entre 4 et 15 % de la masse totale de l'enrobage sec.

-4- Microcapsules selon la revendication 1 ou 3, caractérisées en ce que le (ou les) agent(s) solubilisant(s) présent(s) dans le cœur avec le PA, confère(nt) au cœur dans lequel il(s) est (sont) inclus des propriétés telles que le comportement du cœur nu (non enrobé) dans un test de dissolution TD donné, est le suivant : libération de 80 % du PA en moins
5 de deux heures, de préférence en moins d'une heure.

-5- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que l'agent solubilisant est choisi parmi les familles suivantes:

10 (a) les polymères hydrophiles, de préférence :

- PolyVinylPyrrolidone,
- Alcool PolyVinylique,
- dérivés hydrophiles de la cellulose de préférence l'hydroxypropylcellulose
et/ou la CarboxyMéthylCellulose,
- 15 - Maltodextrines,
- polyéthylèneglycol (PEG);

(b) les tensioactifs, de préférence :

- Copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
- 20 - Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
- SodiumDodécylSulfate,
- esters de saccharose et de sorbitan,
- Phospholipides,
- Polyéthylène glycol(PEG)-stéarate,
- 25 - Disodiumpamoate,
- huiles polyoxyéthylénées,
- polysorbates;

(c) ou encore parmi les séquestrants, de préférence les cyclodextrines ;

30

(d) et leurs mélanges.

-6- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que la fraction massique $[\text{agent solubilisant}] \times 100 / [\text{agent solubilisant} + \text{PA}]$ est
35 supérieure ou égale à 5 % et de préférence comprise entre 10 et 98%.

-7- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisées en ce que P1 est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, de préférence l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose,
- les dérivés acryliques,
- les polyvinylacétates,
- 5 • et leurs mélanges.

-8- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisées en ce que P2 est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
- 10 • les polyacrylamides,
- les poly-N-vinylamides,
- les poly-N-vinyl-lactames,
- les alcools polyvinyliques (APV),
- les polyoxyéthylènes (POE),
- 15 • les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- et leurs mélanges.

-9- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisées en ce que PL est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- 20 • le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant: glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryltriacétate, glycéroltributyrate,
- les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctyl-phthalate,
- les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitrate,
- 25 acétyltriéthylcitrate, tributylcitrate, triéthyl-citrate,
- les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
- les adipates,
- les azélates,
- 30 • les benzoates,
- les huiles végétales,
- les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
- les malates, de préférence le diéthylmalate,
- les oxalates, de préférence le diéthyloxalate,
- 35 • les succinates; de préférence le dibutylsuccinate,
- les butyrates,
- les esters de l'alcool cétyle,
- l'acide salicylique,

- la triacétine,
- les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- la cutine,
- l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
- 5 • et leurs mélanges.

-10- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisées en ce que TA est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- 10 • les tensioactifs anioniques, de préférence dans le sous-groupe des sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
- et/ou les tensioactifs non ioniques, de préférence dans le sous-groupe suivant:
 - 15 ○ les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
 - 15 ○ les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
 - 15 ○ les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
 - 15 ○ les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
 - 15 ○ les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
 - 20 ○ les stéaryl fumarates, de préférence de sodium,
 - 20 ○ le béhénate de glycérol,
 - 20 ○ et leurs mélanges.

-11- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisées en ce que les PA peu solubles sont choisis parmi au moins l'une des grandes variétés de substances actives suivantes :

antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypo-lipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, 30 antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

35 **-12-** Microcapsules selon la revendication 11, caractérisées en ce que le (ou les) PA peu soluble(s) est (sont) choisi(s) parmi les composés suivants : prazosine, acyclovir, nifédipine, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, sulpiride, terfenadine, carbamazépine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir,

spironolactone, acide acétylsalicylique, quinidine, morphine, amoxicilline, paracétamol, métoclo-pramide, vérapamil et leurs mélanges.

5 **-13-** Médicament comprenant les microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 12.

-14- Médicament selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il est sous forme solide de préférence : comprimé, gélule ou poudre, ou sous forme liquide, de préférence : suspension aqueuse.

10

-15- Utilisation de microcapsules :

- constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,
- 15 • dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :
 - 20 → -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
 - -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;
 - -III- au moins un plastifiant (PL) ;
 - -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;

25 caractérisées en ce que :

- leur pellicule d'enrobage représente au moins 4 % p/p sec, de préférence au moins 5 % p/p sec de leur masse totale,
 - et leur cœur contient au moins un PA et au moins un agent solubilisant ayant pour particularité, dès lors qu'il est mis en solution aqueuse à une concentration
 - 30 de 20 % p/p à 37°C, d'accroître de plus de 50% la solubilité du PA,
- pour fabriquer un médicament à base d'au moins un PA peu soluble et administrable par voie orale, avalable aisément et qui se libère in vivo de manière contrôlée, prolongée, et éventuellement retardée.

1/2

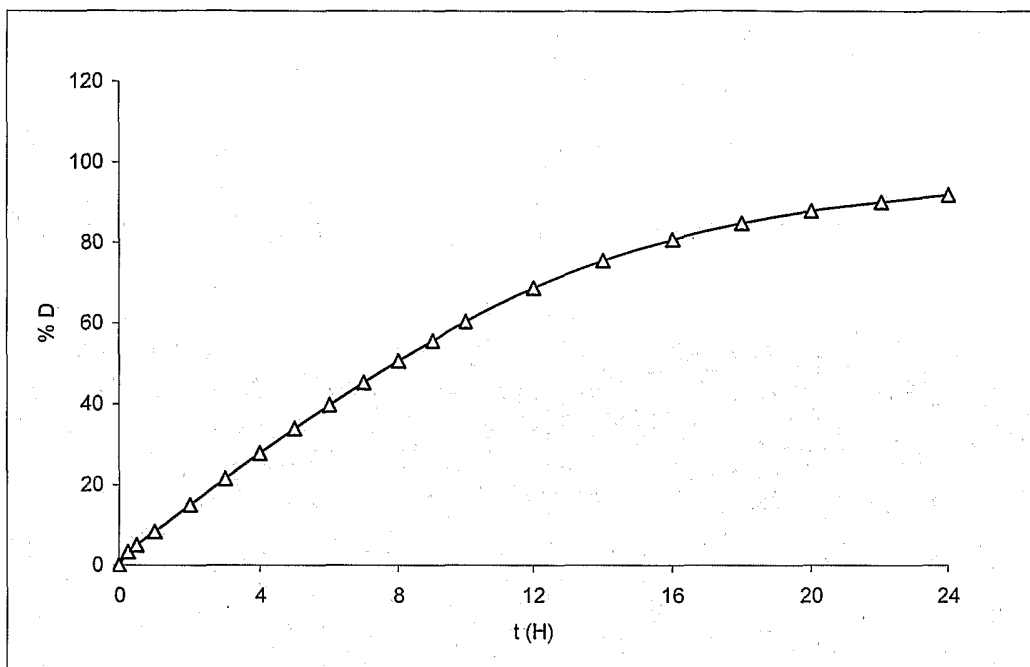


FIG. 1

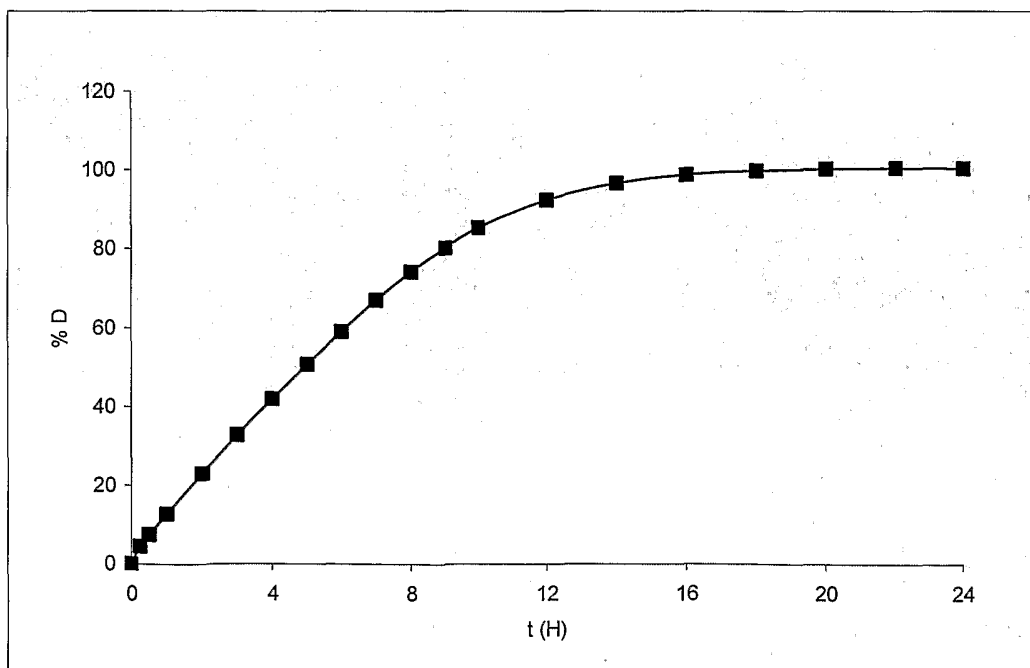


FIG. 2

2/2

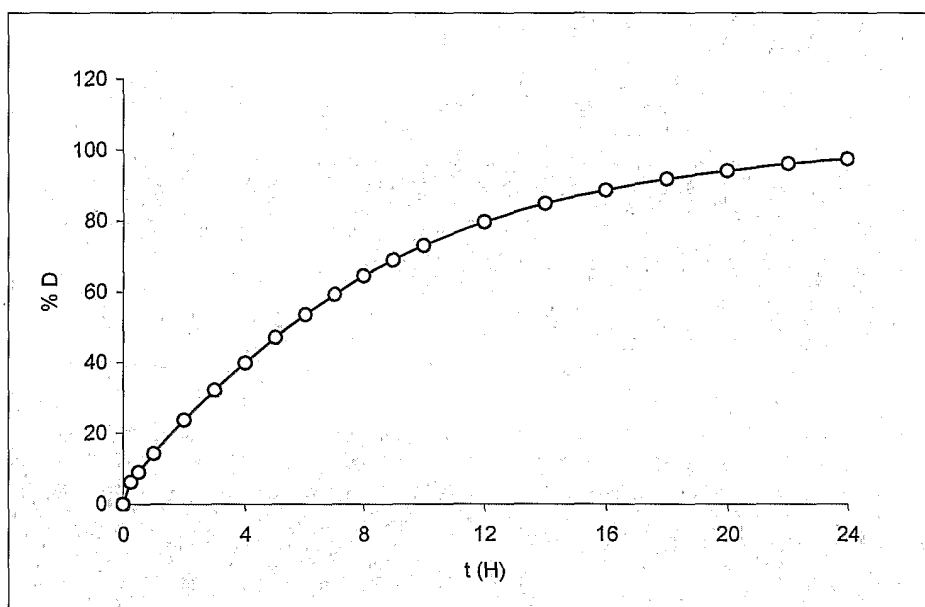


FIG. 3