(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 552 665**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **84 15090**

(51) Int Cl⁴ : A 61 K 9/48.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 2 octobre 1984.

(30) Priorité : US, 3 octobre 1983, n° 538 801.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 14 du 5 avril 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *ROTMAN Avner.* — IL.

(72) Inventeur(s) : Avner Rotman.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Orès.

(54) Médicament microencapsulé dans une matrice sucrée.

(57) Un médicament administrable par voie orale est préparé sous une forme de dose qui élimine le goût et la sensation désagréables dans la bouche du médicament et est facilement et agréablement ingéré, même par des enfants, par microencapsulation du médicament et enrobage des microcapsules dans une matrice tendre, sucrée, agréable au goût, comme du chocolat.

FR 2 552 665 - A1

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention est relative à un mode d'administration par voie orale de médicaments à des enfants ou d'autres personnes, qui est agréable et cache totalement le goût du médicament. Plus particulièrement, la présente invention est relative à une forme de médicament permettant une telle administration.

La médication orale constitue l'une des méthodes les plus populaires d'administration de médicaments dans le corps, parce qu'elle permet une auto-médication du malade. Dans ce domaine, un goût agréable est un facteur extrêmement important dans la formulation des formes pharmaceutiques. L'intérêt de nombreux médicaments est fortement réduit à cause du fort goût déplaisant de nombreux produits médicamenteux. Ceci est particulièrement courant parmi les produits administrés aux enfants, mais également pour les adultes. On a employé de nombreux parfums avec les produits pharmaceutiques, afin de surmonter ces problèmes de goût déplaisant et désagréable. Ainsi, il est très courant d'administrer de nombreux médicaments pour enfants sous forme d'un sirop parfumé. Malheureusement, le parfum masque simplement le goût désagréable dans la bouche, mais ne modifie que légèrement la sapidité. Un certain nombre de médicaments présente un goût particulièrement amer et même les adultes les prennent avec réticence. Dans nombre de ces cas, même des sirops ne peuvent pas masquer le goût amer, ce qui constitue ainsi un difficile problème pharmaceutique.

Parmi les parfums utilisés pour masquer un goût, il faut citer le chocolat. Des brevets décrivant l'utilisation du chocolat avec des médicaments, sont par exemple, les brevets US N° 4 271 142 et 4 327 077 de Puglia et col., N° 3 697 641 d'Ahrens et N° 199 139 de Clark, le brevet britannique N° 543 309 de Evans et le brevet australien N° 7310/32 de Jones et coll. On connaît aussi les vitamines pour enfants, qui sont enrobées de chocolat et disponibles sur le marché ; mais dans de tels produits, certaines de ces vitamines ne sont pas suffisamment stables. Des laxatifs dans du chocolat sont également bien connus.

Dans tous ces produits cependant, le goût déplaisant est simplement masqué et les produits médicamenteux altèrent encore la saveur du chocolat et la sapidité du médicament n'est pas notablement améliorée. De plus, il peut se produire des problèmes de stabilité provoqués par un contact direct du médicament avec le chocolat.

Afin de permettre la libération de médicaments administrés par voie orale à l'intérieur de portions choisies des voies digestives, c'est-à-dire l'estomac ou l'intestin, on a mis au point des pilules dans lesquelles les médicaments sont protégés par le revêtement désiré. Une forme pharmaceutique plus élaborée à ce propos, est constituée par le médicament microencapsulé, dans lequel un comprimé (ou grosse capsule) contient quelques centaines de capsules minuscules (d'environ 0,5 à 0,8 mm) dénommées microcapsules, renfermant le médicament. On choisit le type de revêtement encapsulant le médicament en fonction de la médication désirée et des caractéristiques de libération recherchées.

La présente invention a pour objet de fournir une nouvelle forme de médication pour l'administration orale.

La présente invention a pour autre objet de fournir une nouvelle forme de médicament pour l'administration orale, dans laquelle le goût et la sensation désagréables du médicament dans la bouche sont totalement éliminés.

La présente invention a pour autre objet de fournir une nouvelle forme de médicament dont le goût plaît beaucoup aux enfants, ainsi qu'aux adultes.

La présente invention fournit aussi un mode d'administration de médicaments à des enfants, tel que le goût de ceux-ci plaît aux enfants.

Ces objets et d'autres sont obtenus conformément à la présente invention, par microencapsulation du médicament à administrer et enrobage des microcapsules dans une matrice tendre sucrée, agréable au goût comme du chocolat. L'association du médicament et de l'utilisation d'une matrice tendre

sucrée, comme le chocolat, réussit à la fois à empêcher le goût déplaisant éventuellement présenté par des médicaments et à surmonter le problème de la sapidité, qui peut se poser lorsque l'on essaie d'ingérer le médicament lui-même. L'encapsulation préviendra le goût désagréable que présentent de nombreux médicaments et la matrice de chocolat permettra de surmonter le problème de la sapidité. De plus, l'encapsulation empêchera le médicament de donner un arrière-goût au chocolat lui-même, ce qui arrive inévitablement lorsque les médicaments sont directement mélangés à la matrice de chocolat sans microencapsulation préalable et évitera une perte de stabilité du médicament en supprimant un contact direct de celui-ci avec le chocolat.

Cette association élimine totalement le goût désagréable des médicaments et le malade ne sentira que la saveur du chocolat ou d'une autre matrice sucrée tendre. Ce système est évidemment supérieur à toute autre méthode existant déjà.

La matrice sucrée et tendre utilisée conformément à la présente invention, peut être une quelconque denrée alimentaire agréable au goût, qui peut être mastiquée sans mâchement important et facilement avalée; c'est de préférence une confection de goût sucré et facilement acceptée par l'enfant ou l'adulte. Bien que le chocolat constitue la matrice préférée, il est bien entendu qu'on peut utiliser comme matrice, d'autres produits tendres et sucrés, comme du fudge (fondant américain), de la guimauve, du beurre d'arachide, de la caroube, du yaourt solide ou même des galettes de consistance appropriée, seuls ou en association avec d'autres matrices. La matrice ne peut pas être dure, comme des bonbons durs, parce que la forte pression qui serait alors impliquée lors de la mastication de cette matrice, briserait les microcapsules et détruirait ainsi l'intérêt de la présente invention. Du chocolat tendre comme un chocolat au lait ou fondant, est idéal à ce propos, car il ne faut pas le mâcher beaucoup pour achever sa mastication et, de

plus, le chocolat avec les microcapsules enrobées peuvent être mâchés et avalés sans que les microcapsules soient brisées.

Les microcapsules doivent être de petite dimension pour assurer un goût plaisant et moëlleux. Ainsi, la dimension doit être inférieure à 2 mm de diamètre, de préférence inférieure à 1 mm de diamètre et plus avantageusement dans la gamme de 10 à 100 microns. Plus les microcapsules sont petites et moins elles risquent d'être remarquées par le malade, plus elles sont susceptibles d'échapper à la mastication et d'être avalées essentiellement intactes.

Une très large gamme de médicaments peut être inclue dans les microcapsules utilisées dans la présente invention. Ces médicaments comprennent des antibiotiques et d'autres agents antibactériens, des analgésiques, des antihisminiques, des décongestionnants, des agents anti-inflammatoires, des agents anti-hypertenseurs, des hypnotiques, des calmants, des tranquillisants, des alcaloïdes, des diurétiques, des vasodilatateurs, des hormones, des vitamines ou d'autres médicaments fréquemment utilisés sous une forme de dose orale. Les médicaments dotés d'un goût particulièrement amer, comme la pénicilline, conviennent évidemment en particulier pour être utilisés dans la présente invention.

Des antibiotiques convenables comprennent par exemple, les pénicillines, les céphalosporines, les tétracyclines, le chloramphénicol, les streptomycines et les macrolides. On peut utiliser des agents anti-bactériens complètement synthétiques convenables, comme le nitrofurantoïne et les sulfonimides. Des agents anti-inflammatoires ou analgésiques convenables comprennent l'aspirine et l'acétaminophène. Des médicaments sphycotropes convenables comprennent le méthyldopa et la guanéthidine. Des agents diurétiques convenables sont l'aminophyline et l'acétazolamide.

Des agents anti-bactériens convenables comprennent la benzylpénicilline, le phénoxyméthylpénicilline, l'ampicillin et les esters pivaloyloxyméthylique ou phtalytique, l'amoxy-

cilline, la cloxicilline, la dicloxicilline, la flucloxicilline, la carbénicilline, la propicilline, la méthicilline, la céphaléxine, la céphaloridine, la céphaloglycine, la céphalothine, la tétracycline, l'oxytétracycline, la chlorotétracycline, la novobiocine, la néomycine, le chloramphénicol, le sulfathiazole, le succinyl sulfathiazone, la sulfadimidine, la streptamycine, l'érythromycine, l'acide fusidique, la griséofulvine, la kanamycine, la lincomycine, la spiramycine, la sulfaméthoxy pyridéazine, le sulfaphénazole, la salicylazosulfapyridine, le sulfaméthoxazole et la triméthoprine.

Des vitamines convenables ou des suppléments nutritifs comprennent la thiamine, la nicotinamide, l'acide ascorbique, la pyridoxine, la riboflavine, le tryptophane, les pantothénates, les glycérophosphates et les mélanges de ceux-ci et d'autres vitamines.

D'autres médicaments comprennent l'alcofénac, la théophylline, l'hexobendine, le xylamide, et l'O-(4-méthoxyphénylcarbomoyl)-3-diéthylaminopropiophénone oxime.

L'un quelconque des médicaments à microencapsules peut être normalement utilisé sous forme de ses sels, hydrates classiques ou similaires.

Cette liste n'est pas limitative dans la mesure où tout médicament pouvant être microencapsulé peut être administré conformément à la méthode de la présente invention.

On peut aussi mettre en oeuvre dans la présente invention, une large gamme d'agents d'encapsulation et de méthodes d'encapsulation. Les seules limitations concernant la matière d'encapsulation résident en ce que celle-ci doit être telle que la matière active constituant le noyau n'entre pas en contact avec le chocolat ou une autre matrice, au cours de la production ou du stockage, qu'elle doit être non-toxique et inoffensive, qu'elle doit permettre la libération de la matière du noyau dans l'estomac ou les voies gastro-intestinales et être compatible avec la matrice sucrée. Une quelconque matière de capsule connue dans l'art peut être utilisée dans

la présente invention et une quelconque méthode de microencapsulation peut être mise en oeuvre. Voir, par exemple, les méthodes de microencapsulation décrites par R.E. Sparks, "Microencapsulation", Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, third edition, volume 15 (1981), pages 470-493. On sait bien que le matériau de microencapsulation peut être choisi pour ses propriétés de libération continue ou pour son aptitude à libérer un produit dans une région préférée des voies digestives (par exemple, l'estomac ou l'intestin). On préfère utiliser une méthode telle qu'elle fournisse des microcapsules dont le plus grand pourcentage pondéral possible est constitué par la matière active. Par exemple, le brevet US N° 4 016 254 décrit une méthode de microencapsulation selon laquelle les microcapsules produites ont un diamètre moyen de 100 à 300µ et comprennent 94 % à 99,9 % d'un médicament enduit de 0,1 à 6 % d'un agent d'enduction. Voir aussi le brevet US N° 3 119 742. On peut utiliser une quelconque procédure de microencapsulation connue dans l'art ou découverte dans le futur, pour fabriquer le médicament encapsulé utile dans la présente invention. La présente invention n'est pas relative à des techniques de microencapsulation en elles-mêmes, mais seulement à l'utilisation de microcapsules de médicaments dans une matrice sucrée, tendre, comme du chocolat.

La quantité de microcapsules à charger dans une seule dose unitaire dépendra de la dose du produit pharmaceutique que l'on désire administrer. Par exemple, une dose de 200 mg peut facilement être mise sous forme de microcapsules et dispersée dans une dose unitaire de matrice de la dimension d'une bouchée, d'une façon telle que ceux qui mangeront la matrice ne percevront pratiquement pas cette dose. Le chargement maximum de microcapsules dans la matrice sera largement dépendant de la taille des microcapsules ; plus les microcapsules sont petites et plus grande est la quantité pouvant être chargée sans être remarquée lors de l'ingestion de la matrice. Dans le cas de microcapsules très petites, par exemple de l'ordre

de la dimension des particules utilisées dans des papiers duplicateurs sans carbone, on peut concevoir que des quantités allant jusqu'à 50 % ou même plus, pourraient être utilisées sans que cela nuise à la consistance de la matrice. Par exemple, si la dose en morceaux de chocolat est très petite, une dose unitaire de médicament inclue dans de très petites microcapsules, peut être de 500 mg dans 1 g de chocolat. Cependant, on n e préfère pas un chargement si important, car il est alors pratiquement inévitable d'avoir une notable rupture des microcapsules pendant la mastication. Cependant, le chargement ne doit pas dépasser de préférence environ 25 à 30 % du poids de la matrice et il doit être plus avantageusement inférieur à 10 %, en fonction de la dose moyenne du médicament particulaire à administrer et de la dimension désirée pour la dose unitaire de matrice. Une dose de matrice ayant pratiquement la dimension d'une bouchée sera généralement d'environ 1 à 15 g, en fonction de la densité de la matrice.

Lorsque la matrice est du chocolat, les microcapsules sont de préférence ajoutées au chocolat, lors de son procédé de production initiale. Par exemple, on fabrique du chocolat fondant et du chocolat au lait en mélangeant du beurre de cacao, du sucre, de la liqueur de chocolat et, dans le cas du chocolat au lait, du lait ou des solides du lait. Ces éléments sont alors affinés jusqu'à une petite dimension particulaire et ensuite soumis à un malaxage. Le malaxage est un procédé de malaxage dans lequel on mélange lentement le chocolat en laissant partir l'humidité et les acides volatils tout en lissant la pâte du chocolat restante. Des températures du malaxage pour le chocolat fondant sont généralement dans la gamme de 55 à 85°C et de 45 à 55°C pour le chocolat au lait. Il est classique d'ajouter des parfums, des émulsifiants, etc.. pendant le malaxage . Ainsi, le moment le plus approprié pour ajouter les microcapsules de la présente invention se situe pendant le malaxage . Il faut évidemment veiller à assurer un mélange suffisant pour obtenir une distribution

pratiquement homogène des microcapsules, afin qu'il puisse y avoir une quantité précise de médicaments dans un quelconque poids unitaire donné de chocolat.

Le produit est uniformisé, adouci et moulé selon des méthodes bien connues, à la suite du malaxage.

Il n'est pas nécessaire d'ajouter les microcapsules pendant le malaxage , mais on peut les introduire à une quelconque étape appropriée de la production du chocolat ou bien, on peut prendre le chocolat terminé, le faire fondre, y ajouter les microcapsules, mélanger jusqu'à homogénéité et le mouler à nouveau.

Il doit être bien compris que le mode d'addition des microcapsules en chocolat ou à une autre matrice sucrée, tendre, n'est pas critique et qu'une quelconque procédure peut être utilisée dans la mesure où l'on obtient une distribution pratiquement homogène des microcapsules.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, et qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en oeuvre sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

Exemple 1

Les microcapsules utilisées dans cet exemple sont celles du médicament industriel "Contac" fabriqué par le Menley and James Laboratory (Société Smith Kline). Chaque capsule contient 600 microcapsules ayant chacune un diamètre d'environ 0,5 à 0,8 mm. Les microcapsules sont préparées par dragéification. Chaque capsule (c'est-à-dire 600 microcapsules) renferme 75 mg de chlorhydrate de phénylpropanolamine et 8 mg de maléate de chlorphéniramine.

Les 600 microcapsules d'une capsule de "Contac" sont enrobées dans du chocolat, par chauffage d'un carré de chocolat du commerce, jusqu'à fusion (50°C) dans un récipient en aluminium, puis addition et mélange des microcapsules jusqu'à obtention d'une distribution homogène des capsules dans la matrice du chocolat, ce qui prend environ 3 minutes. On refroidit ensuite immédiatement le chocolat et on la moule en une unité mesurant environ 32 x 20 x 9 mm.

Lorsqu'on mâche ce chocolat, on n'observe aucun goût de médicament par rapport au goût prononcé noté lors de la mastication des capsules en l'absence de chocolat. De plus, on n'a pas du tout l'impression de manger des granulés lorsqu'on mâche les morceaux de chocolat.

On a conservé un échantillon de ce chocolat pendant un mois à la température ambiante et on l'a observé à l'oeil, puis on a déterminé la stabilité du médicament par analyse spectroscopique de masse. Après un mois, il n'y avait pas de changement dans la forme ou dans le nombre des microcapsules enrobées et 100 % de celles-ci ont pu être récupérés à partir de la matrice de chocolat. L'analyse spectrométrique de masse du médicament encapsulé enrobé s'est révélée être identique à celle d'un échantillon témoin (c'est-à-dire, des microcapsules initiales stockées dans un conditionnement industriel). Ainsi, l'introduction des microcapsules dans la matrice de chocolat n'a pas altéré la stabilité du produit chimique, ou l'état physique des médicaments dans les microcapsules.

Exemple 2

Les microcapsules utilisées dans cet exemple sont celles du médicament industriel "Sudafed, S.A." fabriqué par la Burroughs Wellcome Co. Chaque capsule contient environ 300 microcapsules (diamètre de 0,6 à 0,9 mm). Chaque grande capsule renferme 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Ces microcapsules sont enrobées dans une seule unité de chocolat habituel, de la façon qui est décrite dans l'exemple 1.

Lorsqu'on a mâché et avalé le comprimé de chocolat, on n'a détecté aucun goût déplaisant de médicament.

Exemple 3

Des microcapsules d'aspirine enduites de protéine hydrolysée (gélatine) ayant un diamètre moyen de 1,7 à 2,0µ contenant chacune 99 % d'aspirine sont préparées selon la méthode qui est décrite dans l'exemple 59 du brevet US N° 4 016 254. On a ajouté 40,4 g de ces microcapsules à 1 kg de chocolat au lait pendant l'étape de malaxage de sa production. Après mélange jusqu'à homogénéité, le chocolat est uniformisé et adouci de façon classique, puis versé dans des moules pour produire des unités d'environ 5 g. chacune. Chaque unité renferme des microcapsules qui comprennent 200 mg d'aspirine. Les unités de chocolat peuvent être mastiquées et avalées sans que le goût désagréable de l'aspirine soit détecté.

Exemple 4

On prépare des microcapsules d'aspirine revêtues d'hydroxyphénylméthycellulose à l'aide de l'appareil Uni-Glatt 4" Wurster conique, tout métal. La dimension moyenne des microcapsules d'aspirine est de 80-180µ et chaque microcapsule renferme 93 % d'aspirine et 7 % d'enduit.

On a effectué un revêtement analogue dans les mêmes conditions en utilisant de l'acétylphtalate de cellulose comme matériau d'enduction.

Les microcapsules ainsi préparées sont enrobées dans du chocolat (100 mg de matière encapsulée pour 1,5 g de chocolat) selon la méthode qui est décrite dans l'exemple 1. Lorsque le comprimé de chocolat est mâché et avalé, aucun goût déplaisant de médicament n'est décelé.

Exemple 5

On a encapsulé de l'acétaminophène dans 2,4 % d'éthylcellulose (Ethocel) et 1,0 % de phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose (HP 50). Cet enduit est réalisé dans un appareil à lit fluidisé Aeromatic Strea-I. La dimension

moyenne des microcapsules ainsi obtenues, est de 80-120µ. Les microcapsules sont enrobées dans du chocolat (100 mg de matière encapsulée pour 1,5 g de chocolat) de la façon qui est décrite dans l'Exemple 1. Lorsque le comprimé de chocolat est mâché et avalé, aucun goût déplaisant de médicament n'est détecté.

Exemples 6 à 13

Les médicaments suivants, encapsulés chacun en éléments d'environ 500 à 600µ de diamètre, sont enrobés dans des quantités de 1,5 g de chocolat, selon les doses unitaires spécifiées. On n'a détecté de goût désagréable de médicament dans aucun cas, alors qu'on mâchait et avalait la formulation de chocolat.

Exemple N°	Principe actif	Dose unitaire
6	Théophylline	200 mg
7	Chlorhydrate de chlorpromazine	75 mg
8	Maléate de chlorphéniramine	8 mg
9	Erythromycine	250 mg
10	Sulfate ferreux heptahydraté	167 mg
11	Nitroglycérine	2,5 mg
12	Chlorhydrate de papavérine	150 mg
13	Niacine	250 mg

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l' esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDICATIONS

1. Forme galénique pour l'administration orale d'un principe actif pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un principe actif pharmaceutique enrobé dans une matrice sucrée, tendre et agréable au goût.

2. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la matrice contient une quantité suffisante de principe actif microencapsulé pour fournir une dose unitaire du principe actif dans chaque unité de la matrice ayant la dimension d'une bouchée.

3. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la matrice tendre, sucrée, agréable au goût est suffisamment tendre pour permettre sa mastication sans qu'un mâchement notable soit nécessaire.

4. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la matrice est choisie dans le groupe formé par le chocolat, le fondant, la guimauve, le beurre de cacahuètes, le caroube et le yaourt solide.

5. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la matrice est du chocolat.

6. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la matrice est du chocolat fondant ou du chocolat au lait.

7. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est un agent anti-bactérien, un analgésique, un agent anti-histaminique, un décongestionnant, un agent anti-inflammatoire, un agent anti-hypertenseur un agent hypnotique, un calmant, un tranquilisant, un alcaloïde, un diurétique, un vasodilatateur, une hormone ou une vitamine.

8. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que les microcapsules de principe actif ont un diamètre du moins de 1 mm.

9. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que les microcapsules de principe actif ont un

diamètre d'environ 10 à 100 microns.

10. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est encapsulé dans une matière qui empêche le principe actif d'entrer en contact avec la matrice au cours de la production et du stockage de la matrice enrobée avant utilisation, qui est non-toxique et inoffensive et permet la libération du principe actif dans l'estomac ou le tractus gastro-intestinal après ingestion.

11. Application de la forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 à l'administration orale d'un principe actif pharmaceutique dépourvu de goût désagréable ou d'une mauvaise sensation dans la bouche.

12. Application de la forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 à l'administration orale en pédiatrie.

13. Procédé de production d'une forme galénique utile pour l'administration orale d'un principe actif pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend :
la microencapsulation du principe actif, et
l'enrobage du principe actif microencapsulé dans une matrice tendre, sucrée et agréable au goût.