

(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
14 août 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/096237 A2

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/16 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2008/000261
- (22) Date de dépôt international :
30 janvier 2008 (30.01.2008)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
07 00926 9 février 2007 (09.02.2007) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : COA-
TEX S.A.S. [FR/FR]; 35, rue Ampère, Z.I. Lyon Nord,
F-69730 Genay (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GUER-
RET, Olivier [FR/FR]; 9 Rue des Roches, F-69890 La
Tour De Salvagny (FR). SUAU, Jean-Marc [FR/FR]; 60
chemin Perrault, F-69480 Lucenay (FR).
- (74) Mandataire : BILLARD, Olivier; COATEX S.A.S, 35
rue Ampère, Z.I. Lyon Nord, F-69730 Genay (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), 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

(54) Title: METHOD FOR REALISING ACTIVE INGREDIENTS IN ORDER TO PROTECT THEM AND OPTIMISE THEIR
DELIVERY MODE

(54) Titre : PROCÉDE POUR METTRE EN ŒUVRE DES MATIÈRES ACTIVES AFIN DE LES PROTÉGER ET D'OPTIMISER
LEUR MODE DE DELIVRANCE

(57) Abstract: The invention relates to a new method for formulating pharmaceutical active ingredients in order to protect them
upon oral ingestion and to control the release of the active ingredient in the intestine. The method involves using acrylic and thick-
ening emulsions at a pH higher than 5 and containing hydrophobic groups in order to promote the crossing of the gastro-intestinal
barrier while controlling the release kinetics of said active ingredients.

(57) Abrégé : L'invention concerne une nouvelle méthode pour formuler des principes actifs pharmaceutiques de manière à les
protéger lors de l'ingestion orale et permettre de contrôler la libération du principe actif dans l'intestin. Elle repose sur l'utilisation
d'émulsions acryliques et épaississantes à pH supérieur à 5 et contenant des groupements hydrophobes, pour encapsuler des principes
actifs pharmaceutiques dans le but de favoriser leur franchissement de la barrière gastro-intestinale tout en maîtrisant la cinétique de
libération desdits principes actifs.

WO 2008/096237 A2

PROCEDE POUR METTRE EN ŒUVRE DES MATIERES ACTIVES AFIN DE
LES PROTEGER ET D'OPTIMISER LEUR MODE DE DELIVRANCE

Résumé de l'invention

5

L'invention concerne une nouvelle méthode pour formuler des principes actifs pharmaceutiques de manière à les protéger lors de l'ingestion orale et permettre de contrôler la libération du principe actif pharmaceutique dans l'intestin. Elle repose sur l'utilisation d'émulsions acryliques et épaississantes à pH supérieur à 5, contenant des groupements hydrophobes, pour encapsuler des principes actifs pharmaceutiques dans le but de favoriser leur franchissement de la barrière gastro-intestinale tout en maîtrisant la cinétique de libération desdits principes actifs.

10

15

A ce titre, un premier objet de l'invention est un procédé de fabrication d'une formulation contenant un principe actif pharmaceutique, par mélange d'eau, d'une émulsion de type HASE, d'un principe actif pharmaceutique, ledit mélange ayant un pH ajusté à une valeur supérieure à 5. On peut ensuite éventuellement faire précipiter ce mélange à un pH inférieur à 3 : on obtient alors une dispersion dans l'eau de particules solides, constituées d'un principe actif pharmaceutique encapsulé dans des particules de polymères. On peut enfin éventuellement purifier cette dispersion, en vue d'obtenir des particules solides, constituées d'un principe actif pharmaceutique encapsulé dans des particules de polymères. Un dernier objet de l'invention consiste en l'utilisation de ces formulations aqueuses, de ces dispersions dans l'eau de particules solides et de ces particules solides, comme agents ayant la double fonction de protéger un principe actif pharmaceutique en milieu acide et de le relarguer en milieu basique ou alcalin.

20

25

30

La Demanderesse indique que la présente Demande n'entend protéger d'aucune manière une méthode de traitement thérapeutique. La présente Demande se rapporte uniquement à un procédé de fabrication de formulations contenant un principe actif pharmaceutique, aux formulations ainsi obtenues et à leur utilisation avec la double fonction particulière de protéger un principe actif pharmaceutique en milieu acide et de le relarguer en milieu basique ou alcalin : la fonction ici protégée n'est en aucun cas la fonction thérapeutique du principe actif.

Définitions préalables

Principe actif pharmaceutique : dans le contexte de cette invention, nous désignons par ce terme toute substance ayant une action thérapeutique. Pour une meilleure
5 compréhension, on pourra utiliser dans la Demande l'expression écourtée de "principe actif", en vue de désigner le "principe actif pharmaceutique".

HASE : acronyme anglosaxon pour Hydrophobically Alkali Swellable Emulsion. Ce terme désigne des épaississants acryliques à base d'acide (méth)acrylique, d'un ester de ces acides et d'un monomère hydrophobe.

10

Problème technique et art antérieur

Si l'activité d'un principe actif pharmaceutique est liée à sa structure chimique, son efficacité dépend prioritairement de sa concentration disponible pour agir dans
15 l'organisme. Le mode de diffusion dans l'organisme de ce principe actif est donc un facteur clé pour déterminer l'efficacité d'une formule comprenant ce principe actif. Le galéniste choisira donc un mode d'administration qui permettra de préserver au maximum l'intégrité du principe actif dans l'organisme.

20 Les modes d'administration sont variés mais dans le but d'améliorer le confort des malades, le mode préféré d'administration est la voie orale. Cependant, le principe actif doit alors passer la barrière gastro-intestinale. Si le principe actif peut être modifié par des réactions chimiques ayant lieu dans le système digestif, le galéniste devra surdoser le principe actif dans la formulation ce qui est non seulement économiquement négatif
25 mais ce qui peut aussi entraîner des effets secondaires indésirables. Il est donc important de fournir au galéniste des moyens de protéger les principes actifs pour leur permettre de passer au mieux la barrière gastro-intestinale.

30 Une méthode connue de l'homme du métier réside dans la mise en œuvre de copolymères blocs hydrophile-hydrophobe qui conduisent à des structures micellaires de type coeur-écorce pouvant enfermer un principe actif. Ces structures sont notamment décrites dans le document WO2004 / 112757 et réagissent au pH du milieu dans lequel elles sont placées. Ces solutions ne conviennent pas puisqu'elles reposent sur la mise en œuvre de solvants pour incorporer un principe actif hydrophobe au sein

des micelles (voir notamment l'exemple 1 du document pré-cité). Or, l'utilisation de solvants pose des problèmes d'un point de vue industriel (danger d'explosion dans les ateliers) et sanitaire (éventuelles traces de solvant résiduel).

5 Une autre méthode consiste en l'utilisation de polymères acryliques, éventuellement fabriqués en émulsion tels que des émulsions épaississantes acryliques plus connues sous la dénomination de ASE (selon l'expression anglaise Alkali Swellable Emulsion) pour vernir des dragées contenant un principe actif. Ce vernis se dissout dans l'eau à pH élevé (de 5 à 7 selon les structures), ce qui permet un délitage de la formulation
10 dans les parties de l'intestin qui présentent ces conditions de pH. De tels polymères sont commercialement disponibles sous les appellations Eudragit™, ou Kollicoat™, Eastacryl 30D™. Cette méthode présente le désavantage de nécessiter une préparation préalable de la dragée avant de la vernir avec une solution neutralisée de ASE. Or, les principes actifs pharmaceutiques ayant souvent un caractère hydrophobe, il faut
15 souvent les formuler dans un solvant avant de les incorporer dans une dragée, et on s'expose alors aux dangers précédemment évoqués.

Une des originalités du procédé selon l'invention est d'utiliser des HASE, différentes des ASE par le fait que leur structure contient un monomère hydrophobe associatif. Ce
20 monomère possède la propriété, lorsque l'émulsion est épaissie à pH élevé, de créer des interactions hydrophobes associatives qui renforcent l'effet épaississant par rapport à un polymère n'ayant pas en son sein de tels monomères. Ces nodules hydrophobes dont la taille varie entre 5 et 100 nanomètres sont autant de cages de solvation d'un principe actif hydrophobe. La dilution d'un principe actif dans une solution de HASE
25 est donc facilitée et ne nécessite pas le recours à un solvant intermédiaire.

Les solutions ainsi obtenues à pH alcalin ou légèrement acide (> 5) sont susceptibles d'être déstabilisées par un changement de pH. Ainsi, le passage d'une telle solution par l'estomac dont le pH est proche de 1 provoque une séparation de phase des polymères
30 entraînant le principe actif au sein des particules de polymère. Cette séparation de phase peut correspondre à une précipitation lorsque la température de transition vitreuse du polymère de l'émulsion est suffisamment élevée. Lorsque ces particules transitent dans l'intestin, elles passent du duodénum (pH de 6) vers l'ileum (pH de 7,4). Au fur et à mesure de cette remontée du pH, lesdites particules retrouvent

progressivement une hydrosolubilité qui permet le relargage du principe actif : celui-ci peut alors franchir la paroi intestinale.

5 Un des mérites de la Demanderesse est d'avoir su identifier et utiliser le phénomène de structuration de l'eau via une émulsion de type HASE, à pH supérieur à 5 : on protège ainsi naturellement les principes actifs dissous dans cette solution par effondrement de la structure dans le milieu acide de l'estomac. Le principe actif se retrouve en effet au cœur de nodule nanométrique dans les particules de polymère précipitées, ces particules ayant des tailles micrométriques.

10

Une telle mise en œuvre des émulsions de type HASE est dans l'état de nos connaissances actuelles une utilisation nouvelle de ces objets largement décrits dans des applications pour la peinture (voir les documents FR 2 693 203, FR 2 872 815, FR 2 633 930), le domaine des cosmétiques (voir le document FR 2 872 815 déjà cité) ou encore le secteur des bétons (voir la demande de brevet française non encore publiée et portant le numéro de dépôt FR 07 00086). En outre, ces domaines techniques sont très éloignés de celui relatif à la présente invention, et les documents précités ne divulguent ni n'enseignent rien qui aurait pu orienter l'homme du métier vers la présente invention.

20

La description de la formulation peut varier en fonction de la viscosité du mélange : pour des solutions faiblement épaissies, la formulation pourra être décrite comme un sirop ; pour des formulation gélifiées, on pourra façonner ces solutions sous forme de gélules par exemple.

25

Un autre avantage du procédé selon la présente invention est de délivrer un principe actif sous une forme qui le protège ou le libère, en fonction du pH de son environnement, cette forme pouvant être triple :

30

- celle d'un liquide qui est une solution aqueuse, lorsque le produit est préparé en ne réalisant que l'étape de mélange du procédé selon l'invention à un pH supérieur à 5 (la précipitation a alors lieu dans l'estomac du patient),

- celle d'un liquide qui est une dispersion dans l'eau de particules solides, lorsque la préparation du produit met aussi en œuvre l'étape de précipitation à un pH inférieur à 3,
- celle d'un solide constitué des particules solides du principe actif qui a été piégé dans les particules de polymères, lorsqu'on a mis en œuvre l'étape de purification du procédé selon l'invention.

Description de l'invention :

10

Un premier objet de l'invention est donc un procédé de fabrication d'une formulation contenant un principe actif pharmaceutique, et caractérisé en ce qu'il comprend les étapes de :

15

a) mélange d'une émulsion de type HASE, d'un principe actif pharmaceutique et d'eau, ledit mélange ayant un pH supérieur à 5, préférentiellement 6, très préférentiellement 7,

20

b) éventuellement précipitation par ajustement du pH à une valeur inférieure à 3, préférentiellement 2, en vue d'obtenir une dispersion dans l'eau de particules solides,

c) éventuellement purification, en vue d'obtenir des particules solides.

25

Le procédé selon l'invention est aussi caractérisé en ce que le pH du mélange, au cours de l'étape a), est ajusté au moyen d'une base organique ou minérale. Pratiquement, les constituants (principe actif, eau, émulsion de type HASE, ainsi que la base minérale ou organique) sont introduits sous agitation dans un réacteur ; l'ordre d'introduction sera choisi par l'homme du métier, notamment en fonction de la solubilité dans l'eau du principe actif à encapsuler.

30

Le procédé selon l'invention est aussi caractérisé en ce qu'on met en œuvre, dans l'étape a), de 0,1 % à 20 %, préférentiellement de 0,1 % à 10 %, très préférentiellement de 0,1 % à 5 % en poids sec d'une émulsion de type HASE, par rapport au poids total de la formulation aqueuse obtenue après l'étape a).

Le procédé selon l'invention est aussi caractérisé en ce qu'on met en œuvre, dans l'étape a), de 0,1 % à 20 % en poids sec d'un principe actif pharmaceutique qui est hydrophile ou hydrophobe, par rapport au poids total de la formulation aqueuse obtenue après l'étape a).

5

Le procédé selon l'invention est aussi caractérisé en ce qu'on met en œuvre un acide moyennement fort ou fort au cours de l'étape b).

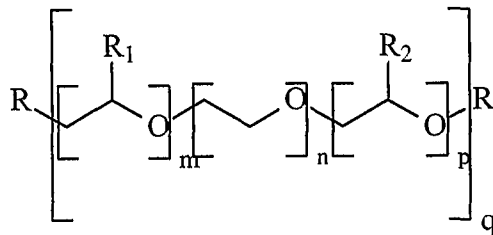
10

Le procédé selon l'invention est aussi caractérisé en ce que l'émulsion de type HASE contient au moins un copolymère de l'acide (méth)acrylique, d'un monomère non hydrosoluble qui est préférentiellement un ester (méth)acrylique choisi très préférentiellement parmi l'acrylate d'éthyle, l'acrylate de butyle, le méthacrylate de méthyle et leurs mélanges, et d'un monomère contenant au moins un groupement hydrophobe.

15

Le procédé selon l'invention est aussi caractérisé en ce que ledit monomère contenant au moins un groupement hydrophobe possède la formule générale :

20



où :

- m, n, p et q sont des entiers et m, n, p sont inférieurs à 150,
- R comporte une fonction vinylique polymérisable,
- R₁ et R₂ sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupements alkyls,
- R' est un groupement hydrophobe comportant au moins 6, préférentiellement au moins 10, très préférentiellement au moins 12 atomes de carbone.

25

Le procédé selon l'invention est aussi caractérisé en ce que le principe actif est choisi parmi les antidouleurs et préférentiellement parmi l'aspirine, l'ibuprofène, la codéine ou la morphine, ou est choisi parmi les principes actifs de sevrage et préférentiellement parmi la buprénorphine ou la méthadone, ou choisi parmi les antibiotiques et
5 préférentiellement parmi la pénicilline, l'érythromycine, la roxithromycine ou la télithromycine, ou choisi parmi les anticancéreux et préférentiellement parmi la capécitabine ou l'étoposide, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement du diabète et est préférentiellement l'insuline, ou choisi parmi les principes actifs utilisés comme antidépresseurs et est préférentiellement la benzodiazépine, ou
10 choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies gastriques et est préférentiellement l'esomeprazole, ou choisi parmi les principes actifs utilisés pour le contrôle du cholestérol et est préférentiellement le simvastatin, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires et préférentiellement parmi le lipitor ou l'amlodipine, ou choisi parmi les principes actifs
15 utilisés dans le traitement des maladies mentales et préférentiellement parmi l'olanzapine ou la risperidone, ou parmi les mélanges de ces principes actifs.

Un autre objet de l'invention est constitué de la formulation aqueuse contenant un principe actif pharmaceutique, et obtenue par la mise en œuvre de l'étape a) du procédé
20 précédemment décrit.

Cette formulation aqueuse contenant un principe actif pharmaceutique est caractérisée :

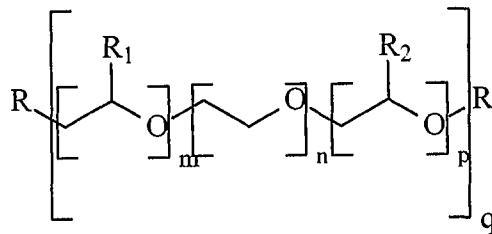
- a) en ce qu'elle contient de l'eau, une émulsion de type HASE et un principe actif pharmaceutique,
- 25 b) et en ce qu'elle possède un pH supérieur à 5, préférentiellement 6, très préférentiellement 7.

Cette formulation aqueuse est aussi caractérisée en ce qu'elle contient de 0,1 % à 20 %, préférentiellement de 0,1 % à 10 %, très préférentiellement de 0,1 % à 5 % en poids
30 sec d'une émulsion de type HASE, par rapport à son poids total.

Cette formulation aqueuse est aussi caractérisée en ce qu'elle contient de 0,1 % à 20 % en poids sec d'un principe actif pharmaceutique qui est hydrophile ou hydrophobe, par rapport à son poids total.

Cette formulation aqueuse est aussi caractérisée en ce que l'émulsion de type HASE contient au moins un copolymère de l'acide (méth)acrylique, d'un monomère non hydrosoluble qui est préférentiellement un ester (méth)acrylique choisi très préférentiellement parmi l'acrylate d'éthyle, l'acrylate de butyle, le méthacrylate de méthyle et leurs mélanges, et d'un monomère contenant au moins un groupement hydrophobe.

Cette formulation aqueuse est aussi caractérisée en ce que ledit monomère contenant au moins un groupement hydrophobe possède la formule générale :



où :

- m, n, p et q sont des entiers et m, n, p sont inférieurs à 150,
- R comporte une fonction vinylique polymérisable,
- R₁ et R₂ sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupements alkyls,
- R' est un groupement hydrophobe comportant au moins 6, préférentiellement au moins 10, très préférentiellement au moins 12 atomes de carbone.

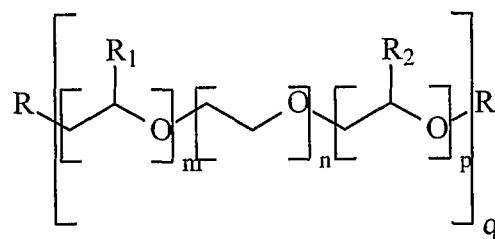
Cette formulation aqueuse est aussi caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi les antidouleurs et préférentiellement parmi l'aspirine, l'ibuprofène, la codéine ou la morphine, ou est choisi parmi les principes actifs de sevrage et préférentiellement parmi la buprénorphine ou la méthadone, ou choisi parmi les antibiotiques et préférentiellement parmi la pénicilline, l'érythromycine, la roxithromycine ou la télithromycine, ou choisi parmi les anticancéreux et préférentiellement parmi la capécitabine ou l'étoposide, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement du diabète et est préférentiellement l'insuline, ou choisi parmi les principes actifs utilisés comme antidépresseurs et est préférentiellement la benzodiazépine, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies gastriques et

est préférentiellement l'esomeprazole, ou choisi parmi les principes actifs utilisés pour le contrôle du cholestérol et est préférentiellement le simvastatin, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires et préférentiellement parmi le lipitor ou l'amlodipine, ou choisi parmi les principes actifs
5 utilisés dans le traitement des maladies mentales et préférentiellement parmi l'olanzapine ou la risperidone, ou parmi les mélanges de ces principes actifs.

Un autre objet de l'invention consiste en la formulation constituée de particules solides en dispersion dans l'eau, et obtenue par mise en œuvre de l'étape de précipitation b) du
10 procédé auparavant décrit.

Cette dispersion de particules solides dans l'eau est caractérisée en ce que les particules solides qui la constituent, contiennent un principe actif pharmaceutique et un copolymère de l'acide (méth)acrylique, d'un monomère non hydrosoluble qui est
15 préférentiellement un ester (méth)acrylique choisi très préférentiellement parmi l'acrylate d'éthyle, l'acrylate de butyle, le méthacrylate de méthyle et leurs mélanges, et d'un monomère contenant au moins un groupement hydrophobe.

Cette dispersion de particules solides dans l'eau est aussi caractérisée en ce que ledit
20 monomère contenant au moins un groupement hydrophobe possède la formule générale :



où :

- m, n, p et q sont des entiers et m, n, p sont inférieurs à 150,
- R comporte une fonction vinylique polymérisable,
- R₁ et R₂ sont identiques ou différents et représentent des atomes
25 d'hydrogène ou des groupements alkyls,
- R' est un groupement hydrophobe comportant au moins 6, préférentiellement au moins 10, très préférentiellement au moins 12 atomes de carbone.

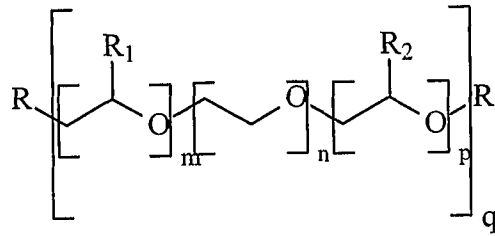
Cette dispersion de particules solides dans l'eau est aussi caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi les antidouleurs et préférentiellement parmi l'aspirine, l'ibuprofène, la codéine ou la morphine, ou est choisi parmi les principes actifs de sevrage et préférentiellement parmi la buprénorphine ou la méthadone, ou choisi parmi
5 les antibiotiques et préférentiellement parmi la pénicilline, l'érythromycine, la roxithromycinz ou la télithromycinz, ou choisi parmi les anticancéreux et préférentiellement parmi la capécitabine ou l'étoposide, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement du diabète et est préférentiellement l'insuline, ou
10 choisi parmi les principes actifs utilisés comme antidépresseurs et est préférentiellement la benzodiazépine, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies gastriques et est préférentiellement l'esomeprazole, ou
choisi parmi les principes actifs utilisés pour le contrôle du cholestérol et est préférentiellement le simvastatin, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le
15 traitement des maladies cardiovasculaires et préférentiellement parmi le lipitor ou l'amlodipine, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies mentales et préférentiellement parmi l'olanzapine ou la risperidone, ou parmi les mélanges de ces principes actifs.

20 Un autre objet de l'invention réside dans la formulation constituée des particules solides obtenues par mise en œuvre de l'étape de purification c) du procédé auparavant décrit.

Ces particules solides sont caractérisées en ce qu'elles contiennent un principe actif
25 pharmaceutique et un copolymère de l'acide (méth)acrylique, d'un monomère non hydrosoluble qui est préférentiellement un ester (méth)acrylique choisi très préférentiellement parmi l'acrylate d'éthyle, l'acrylate de butyle, le méthacrylate de méthyle et leurs mélanges, et d'un monomère contenant au moins un groupement hydrophobe.

30

Cette formulation est aussi caractérisée en ce que ledit monomère contenant au moins un groupement hydrophobe possède la formule générale :



où :

- m, n, p et q sont des entiers et m, n, p sont inférieurs à 150,
- R comporte une fonction vinylique polymérisable,
- 5 - R₁ et R₂ sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupements alkyls,
- R' est un groupement hydrophobe comportant au moins 6, préférentiellement au moins 10, très préférentiellement au moins 12 atomes de carbone.

10

Cette particules solides sont aussi caractérisées en ce que le principe actif est choisi parmi les antidouleurs et préférentiellement parmi l'aspirine, l'ibuprofène, la codéine ou la morphine, ou est choisi parmi les principes actifs de sevrage et préférentiellement parmi la buprénorphine ou la méthadone, ou choisi parmi les antibiotiques et
 15 préférentiellement parmi la pénicilline, l'érythromycine, la roxithromycinz ou la télithromycinz, ou choisi parmi les anticancéreux et préférentiellement parmi la capécitabine ou l'étoposide, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement du diabète et est préférentiellement l'insuline, ou choisi parmi les principes actifs utilisés comme antidépresseurs et est préférentiellement la benzodiazépine, ou
 20 choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies gastriques et est préférentiellement l'esomeprazole, ou choisi parmi les principes actifs utilisés pour le contrôle du cholestérol et est préférentiellement le simvastatin, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires et préférentiellement parmi le lipitor ou l'amlodipine, ou choisi parmi les principes actifs
 25 utilisés dans le traitement des maladies mentales et préférentiellement parmi l'olanzapine ou la risperidone, ou parmi les mélanges de ces principes actifs.

Un dernier objet de l'invention est l'utilisation des formulations aqueuses d'un principe actif pharmaceutique, des dispersions aqueuses de particules solides d'un

principe actif pharmaceutique et des particules solides d'un principe actif pharmaceutique, comme agent ayant la double fonction de protéger un principe actif pharmaceutique en milieu acide et de le relarguer en milieu basique ou alcalin.

EXEMPLES

Exemple 1

5 Cet exemple illustre le procédé selon l'invention, dans lequel on réalise tout d'abord selon l'étape a) une formulation aqueuse d'un principe actif pharmaceutique qui est le bleu de méthylène et ce, en présence de différentes émulsions de type HASE, et à un pH supérieur à 5. Le bleu de méthylène est soluble dans l'eau et les solvants organiques, et sa couleur permettra de reconnaître s'il est encapsulé dans des particules
10 de polymères, ou s'il est libéré dans l'eau.

On fait ensuite précipiter ces formulations selon l'étape b) du procédé de l'invention, par abaissement du pH à une valeur inférieure à 3 : on montre alors comment le bleu de méthylène se retrouve piégé dans des particules de polymères.

On les place enfin dans un milieu où on fait augmenter le pH, de manière à démontrer
15 que le bleu de méthylène est alors relargué au fur et à mesure que le pH augmente.

Cet exemple illustre donc les différents objets de l'invention et leur utilisation comme agents permettant de protéger un principe actif dans un environnement acide, et de le relarguer en milieu basique ou alcalin.

20 Fabrication des formulations aqueuses

On pèse 3,33 g d'une émulsion de type HASE à 30 % d'extrait sec. On ajoute 100 g d'une solution d'eau contenant 130 ppm de bleu de méthylène. Le milieu est agité pendant cette addition, et le pH est ajusté à une valeur supérieure à 5 à partir d'une solution de soude. Un témoin ne contenant pas de HASE est également fabriqué par
25 mélange de 0,013 g de bleu de méthylène dans 100 ml d'eau : son pH est ajusté lui aussi à une valeur supérieure à 5 par addition d'une solution de soude.

Les essais selon l'invention se caractérisent par le choix de l'émulsion, les viscosités Brookfield™ de la formulation à 10 et 100 tours par minute (notées respectivement μ_{10}
30 et μ_{100}) à 25°C : le rapport de ces viscosités est caractéristique des émulsions de type HASE et dépend des groupements hydrophobes choisis ainsi que des ratios monomériques, le niveau de viscosité atteint étant fonction de la quantité d'émulsion de type HASE utilisée. Ces résultats sont reportés dans le tableau 1.

Essai n°	Emulsion HASE	pH	μ_{10} (mPa.s)	μ_{100} (mPa.s)
témoin	-	9,0	0	0
1	Rhéo™ 2000	9,6	40	20
2	Rhéo™ 2100	9,5	40	20
3	Rhéo™ 3000	9,1	1000	340
4	Rhéo™ 3800	7,3	1060	2300
5	Thixol™ 53L	7,4	5200	32000
6	Viscoatex™ 730	11,2	790	3900
7	Acrysol™ TT935	7,45	60	100
8	Acrysol™ TT615	11,9	1210	7800

Tableau 1

Les polymères des essais 1 à 6 sont des épaississants acryliques HASE commercialisés par la société COATEX, les polymères des essais 7 et 8 sont des émulsions de type HASE commercialisées par la société ROHM & HAAS.

Toutes les formulations aqueuses selon l'invention sont transparentes, uniformément bleues et les viscosités trouvées confirment bien la présence de gels (par rapport à la formulation témoin). Les dimensions de ces cages de solvation du bleu de méthylène sont de l'ordre de quelques dizaines de nanomètres puisque la lumière n'est pas diffractée par cette solution. Leur répartition est homogène comme l'indique l'uniformité de la coloration bleue.

15 Co-précipitation des formulations aqueuses

La concentration dans l'eau de bleu de méthylène est déterminée par spectrométrie UV en mesurant l'intensité d'absorption à une longueur d'onde de 652 nm. Le témoin sert à étalonner le dispositif : le pourcentage de lumière qu'il absorbe est fixé égal à 100 %. On prélève 40 g de chacune des solutions correspondant aux essais n° 1 à 8 et 40 g de la solution témoin. On coule goutte à goutte ces 40 g sur une solution à 15 % d'acide phosphorique de manière à ce que le pH final de la phase aqueuse soit égal à 1,2. Pour les essais n° 1 à 8, on observe une séparation de phase : il se forme des particules bleues et les surnageants sont très peu colorés. En revanche, le témoin conserve une couleur uniformément bleue.

25 La taille des particules obtenues a été mesurée par diffusion dynamique de la lumière à l'aide d'un Zétasizer™ nano S90 commercialisé par la société MALVERN™ (voir tableau 2).

Essai n°	Emulsion HASE	Taille des particules (nm)
1	Rhéo™ 2000	340
2	Rhéo™ 2100	800
3	Rhéo™ 3000	1260
4	Rhéo™ 3800	4510
5	Thixol™ 53L	930
6	Viscoatex™ 730	3200

Tableau 2Libération du bleu de méthylène stimulée par le pH

- 5 La suspension obtenue dans le cadre de l'essai n° 2 est utilisée ensuite pour démontrer que dans un contexte de remontée du pH, les particules de polymères qui ont piégé le bleu de méthylène libèrent le principe actif. On ajoute donc goutte à goutte une solution 5 M de soude en maintenant la suspension sous agitation. Le dosage est réalisé en suivant une cinétique d'addition correspondant au gain d'une unité de pH par heure.
- 10 Cette neutralisation modélise le cheminement d'un produit passant de l'estomac (pH=1) à l'ileum (pH=7,4).

Au fur et à mesure de la neutralisation, on analyse le surnageant par réfractométrie : on détermine ainsi la quantité relative de bleu de méthylène par rapport à la quantité

15 théorique. La figure 1/1 représente la proportion de bleu de méthylène libéré en fonction du pH. On démontre ainsi la capacité des vésicules formées à libérer leur principe actif en fonction du pH du milieu où elles sont en dispersion.

20 Exemple 2

Cet exemple illustre le procédé selon l'invention dans lequel le principe actif pharmaceutique est le 2,9 dichloro-5,12 dihydroquino [2,3-b] acridine-7,14 dione ou 2,6 dichloquinacridone commercialisé par la société CIBA GEIGY™ sous le nom de

25 Magenta Cinquasia RT-235-D. Il s'agit d'un colorant non hydrosoluble. Sa couleur rouge permet de savoir aisément si la molécule est présente ou non dans l'eau.

Fabrication des formulations aqueuses

On pèse 3,33 g d'une émulsion de type HASE commercialisée par la société COATEX sous le nom de Thixol™ 53L et qui présente un extrait sec égal à 30 % de son poids. On ajoute 100 g d'une solution d'eau et 0,015 g de colorant et ce, sous agitation. Le colorant demeure sous forme dispersée.

- 5 Le milieu est alors neutralisé avec une solution de soude à 20 % jusqu'à pH 9 et on obtient un gel où la poudre de colorant dispersée est finalement totalement incorporée dans la formulation jusqu'à l'obtention d'une solution rouge homogène, exempte de toute particule insoluble.

10 On obtient des viscosités Brookfield™ à 10 et 100 tours par minute et à 25°C, respectivement égales à 13 000 mPa.s et 1 900 mPa.s.

Co précipitation

On ajoute alors une solution d'acide phosphorique de concentration 15 %, de manière à obtenir un pH égal à 2,4.

- 15 On observe une séparation de phase. Il se forme des particules rouges. Les surnageants deviennent très peu colorés.

REVENDICATIONS

- 1 - Procédé de fabrication d'une formulation contenant un principe actif pharmaceutique, et caractérisé en ce qu'il comprend les étapes de :
- 5
- a) mélange d'une émulsion de type HASE, d'un principe actif pharmaceutique et d'eau, ledit mélange ayant un pH supérieur à 5, préférentiellement 6, très préférentiellement 7,
 - b) éventuellement précipitation par ajustement du pH à une valeur inférieure à 3, 10 préférentiellement 2, en vue d'obtenir une dispersion dans l'eau de particules solides,
 - c) éventuellement purification, en vue d'obtenir des particules solides.
- 2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le pH du mélange, au cours de l'étape a), est ajusté au moyen d'une base organique ou minérale.
- 15
- 3 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on met en œuvre, dans l'étape a), de 0,1 % à 20 %, préférentiellement de 0,1 % à 10 %, très préférentiellement de 0,1 % à 5 % en poids sec d'une émulsion de type HASE, par rapport au poids total de la formulation aqueuse obtenue après l'étape a).
- 20
- 4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on met en œuvre, dans l'étape a), de 0,1 % à 20 % en poids sec d'un principe actif pharmaceutique qui est hydrophile ou hydrophobe, par rapport au poids total de la formulation aqueuse obtenue après l'étape a).
- 25
- 5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on met en œuvre un acide moyennement fort ou fort au cours de l'étape b).
- 30
- 6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'émulsion de type HASE contient au moins un copolymère de l'acide (méth)acrylique, d'un monomère non hydrosoluble qui est préférentiellement un ester (méth)acrylique choisi très préférentiellement parmi l'acrylate d'éthyle, l'acrylate de butyle, le méthacrylate

l'amlodipine, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies mentales et préférentiellement parmi l'olanzapine ou la risperidone, ou parmi les mélanges de ces principes actifs.

5 9 - Formulation aqueuse contenant un principe actif pharmaceutique et caractérisée :

a) en ce qu'elle contient de l'eau, une émulsion de type HASE et un principe actif pharmaceutique,

b) et en ce qu'elle possède un pH supérieur à 5, préférentiellement 6, très
10 préférentiellement 7.

10 - Formulation aqueuse selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,1 % à 20 %, préférentiellement de 0,1 % à 10 %, très préférentiellement de 0,1 % à 5 % en poids sec d'une émulsion de type HASE, par rapport à son poids total.

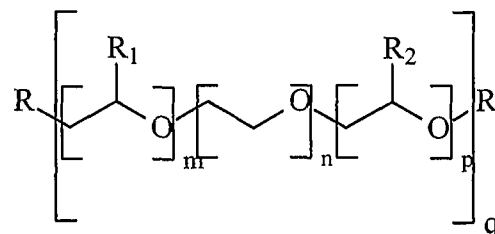
15

11 - Formulation aqueuse selon l'une des revendications 9 ou 10, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,1 % à 20 % en poids sec d'un principe actif pharmaceutique qui est hydrophile ou hydrophobe, par rapport à son poids total.

20

12 - Formulation aqueuse selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisée en ce que l'émulsion de type HASE contient au moins un copolymère de l'acide (méth)acrylique, d'un monomère non hydrosoluble qui est préférentiellement un ester (méth)acrylique choisi très préférentiellement parmi l'acrylate d'éthyle, l'acrylate de butyle, le méthacrylate de méthyle et leurs mélanges, et d'un monomère contenant au moins un
25 groupement hydrophobe.

13 - Formulation aqueuse selon la revendication 12, caractérisée en ce que ledit monomère contenant au moins un groupement hydrophobe possède la formule générale :



30

où :

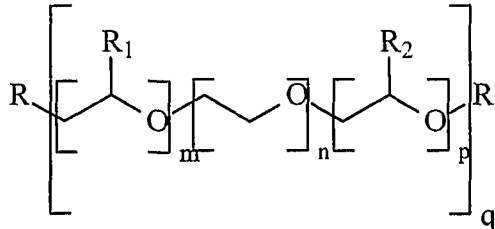
- m, n, p et q sont des entiers et m, n, p sont inférieurs à 150,
- R comporte une fonction vinylique polymérisable,
- 5 - R_1 et R_2 sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupements alkyls,
- R' est un groupement hydrophobe comportant au moins 6, préférentiellement au moins 10, très préférentiellement au moins 12 atomes de carbone.

10

14 - Formulation aqueuse selon l'une des revendications 9 à 13, caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi les antidouleurs et préférentiellement parmi l'aspirine, l'ibuprofène, la codéine ou la morphine, ou est choisi parmi les principes actifs de sevrage et préférentiellement parmi la buprénorphine ou la méthadone, ou choisi parmi
15 les antibiotiques et préférentiellement parmi la pénicilline, l'érythromycine, la roxithromycinz ou la télithromycinz, ou choisi parmi les anticancéreux et préférentiellement parmi la capécitabine ou l'étoposide, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement du diabète et est préférentiellement l'insuline, ou
20 choisi parmi les principes actifs utilisés comme antidépresseurs et est préférentiellement la benzodiazépine, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies gastriques et est préférentiellement l'esomeprazole, ou
25 choisi parmi les principes actifs utilisés pour le contrôle du cholestérol et est préférentiellement le simvastatin, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires et préférentiellement parmi le lipitor ou l'amlodipine, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des
maladies mentales et préférentiellement parmi l'olanzapine ou la risperidone, ou parmi les mélanges de ces principes actifs.

15 - Dispersion de particules solides dans l'eau, caractérisée en ce que les particules
30 solides qui la constituent, contiennent un principe actif pharmaceutique et un copolymère de l'acide (méth)acrylique, d'un monomère non hydrosoluble qui est préférentiellement un ester (méth)acrylique choisi très préférentiellement parmi l'acrylate d'éthyle, l'acrylate de butyle, le méthacrylate de méthyle et leurs mélanges, et d'un monomère contenant au moins un groupement hydrophobe.

16 - Dispersion de particules solides dans l'eau selon la revendication 15, caractérisée en ce que ledit monomère contenant au moins un groupement hydrophobe possède la formule générale :



5 où :

- m, n, p et q sont des entiers et m, n, p sont inférieurs à 150,
- R comporte une fonction vinylique polymérisable,
- R₁ et R₂ sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupements alkyls,
- 10 - R' est un groupement hydrophobe comportant au moins 6, préférentiellement au moins 10, très préférentiellement au moins 12 atomes de carbone.

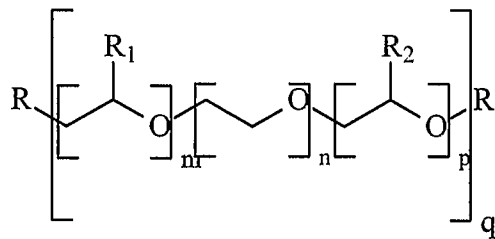
17 - Dispersion de particules solides selon l'une des revendications 15 ou 16, caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi les antidouleurs et préférentiellement parmi l'aspirine, l'ibuprofène, la codéine ou la morphine, ou est choisi parmi les principes actifs de sevrage et préférentiellement parmi la buprénorphine ou la méthadone, ou choisi parmi les antibiotiques et préférentiellement parmi la pénicilline, l'érythromycine, la roxithromycine ou la télithromycine, ou choisi parmi les anticancéreux et préférentiellement parmi la capécitabine ou l'étoposide, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement du diabète et est préférentiellement l'insuline, ou choisi parmi les principes actifs utilisés comme antidépresseurs et est préférentiellement la benzodiazépine, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies gastriques et est préférentiellement l'esomeprazole, ou choisi parmi les principes actifs utilisés pour le contrôle du cholestérol et est préférentiellement le simvastatin, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires et préférentiellement parmi le lipitor ou l'amlodipine, ou choisi parmi les principes actifs

utilisés dans le traitement des maladies mentales et préférentiellement parmi l'olanzapine ou la risperidone, ou parmi les mélanges de ces principes actifs.

18 - Particules solides caractérisées en ce qu'elles contiennent un principe actif pharmaceutique et un copolymère de l'acide (méth)acrylique, d'un monomère non hydrosoluble qui est préférentiellement un ester (méth)acrylique choisi très préférentiellement parmi l'acrylate d'éthyle, l'acrylate de butyle, le méthacrylate de méthyle et leurs mélanges, et d'un monomère contenant au moins un groupement hydrophobe.

10

19 - Particules solides selon la revendication 18, caractérisées en ce que ledit monomère contenant au moins un groupement hydrophobe possède la formule générale :



15 où :

- m, n, p et q sont des entiers et m, n, p sont inférieurs à 150,
- R comporte une fonction vinylique polymérisable,
- R₁ et R₂ sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupements alkyls,
- R' est un groupement hydrophobe comportant au moins 6, préférentiellement au moins 10, très préférentiellement au moins 12 atomes de carbone.

20

25

20 - Particules solides selon l'une des revendications 18 ou 19, caractérisées en ce que le principe actif est choisi parmi les antidouleurs et préférentiellement parmi l'aspirine, l'ibuprofène, la codéine ou la morphine, ou est choisi parmi les principes actifs de sevrage et préférentiellement parmi la buprénorphine ou la méthadone, ou choisi parmi les antibiotiques et préférentiellement parmi la pénicilline, l'érythromycine, la roxithromycinz ou la télithromycinz, ou choisi parmi les anticancéreux et

préférentiellement parmi la capécitabine ou l'étoposide, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement du diabète et est préférentiellement l'insuline, ou choisi parmi les principes actifs utilisés comme antidépresseurs et est préférentiellement la benzodiazépine, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies gastriques et est préférentiellement l'esomeprazole, ou
5 choisi parmi les principes actifs utilisés pour le contrôle du cholestérol et est préférentiellement le simvastatin, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires et préférentiellement parmi le lipitor ou l'amlodipine, ou choisi parmi les principes actifs utilisés dans le traitement des
10 maladies mentales et préférentiellement parmi l'olanzapine ou la risperidone, ou parmi les mélanges de ces principes actifs.

21 - Utilisation des formulations aqueuses d'un principe actif pharmaceutique, des dispersions aqueuses de particules solides d'un principe actif pharmaceutique et des
15 particules solides d'un principe actif pharmaceutique, comme agent ayant la double fonction de protéger un principe actif pharmaceutique en milieu acide et de le relarguer en milieu basique ou alcalin.

FIGURE 1/1

