

(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
12 février 2009 (12.02.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/019571 A2

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 8/34 (2006.01)	A61K 36/53 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)	A61K 36/534 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)	A61K 36/57 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)	A61P 31/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)	A61P 1/00 (2006.01)
A61K 36/537 (2006.01)	A61K 9/20 (2006.01)
A61K 36/61 (2006.01)	A61P 31/02 (2006.01)
A61K 36/752 (2006.01)	

(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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/IB2008/002045

(22) Date de dépôt international : 29 juillet 2008 (29.07.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

07/05777 6 août 2007 (06.08.2007) FR

(71) Déposant et

(72) Inventeur : LARUELLE, Claude [FR/FR]; CLL Pharma, Bâtiment Nice Premier - Arénas, 455, Promenade des Anglais, F-06299 Nice Cedex 3 (FR).

(72) Inventeurs: TALEB, Nacim; Résidence Ganay Pugette, 16, avenue Mistral, F-13009 Marseille (FR). BREUL, Thierry; 118, rue Ferdinand de Lesseps, F-34110 Frontignan (FR).

(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).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

- relative à l'identité de l'inventeur (règle 4.17.i))
- relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.17.ii))
- relative au droit du déposant de revendiquer la priorité de la demande antérieure (règle 4.17.iii))
- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

- sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

(54) Title: METHOD OF DISSOLVING ESSENTIAL OILS IN WATER

(54) Titre : PROCEDE DE SOLUBILISATION D'HUILES ESSENTIELLES DANS L'EAU

(57) Abstract: The invention relates to a method of preparing water-soluble granules containing at least one essential oil that is naturally insoluble or not very soluble in water, and also to the uses of this method and in particular for the preparation of pharmaceutical or aromatherapeutic compositions that are in dry form and that make it possible to extemporaneously produce solutions for mouthwashes or for body hygiene washes.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à un procédé de préparation de granulés hydrosolubles renfermant au moins une huile essentielle naturellement peu ou pas soluble dans l'eau, ainsi qu'aux utilisations de ce procédé et notamment pour la préparation de compositions pharmaceutiques ou aromathérapeutiques se présentant sous forme sèche et permettant de réaliser extemporanément des solutions pour bains de bouche, ou pour bains d'hygiène corporelle



WO 2009/019571 A2

PROCEDE DE SOLUBILISATION D'HUILES ESSENTIELLES DANS L'EAU

L'invention se rapporte à un procédé de préparation de granulés hydrosolubles renfermant au moins une huile essentielle naturellement peu ou pas soluble dans l'eau, ainsi qu'aux utilisations de ce procédé et notamment pour la
5 préparation de compositions pharmaceutiques ou aromathérapeutiques se présentant sous forme sèche et permettant de réaliser extemporanément des solutions pour bains de bouche, ou pour bains d'hygiène corporelle

Les solutions pour bains de bouche contenant des huiles essentielles
10 commercialement disponibles à ce jour comme l'huile essentielle de menthe poivrée, d'arbre à thé melaleuca, de clou de girofle, de lavande, de sauge, d'eucalyptus, d'anis, ou de citron, sont des solutions hydro-éthanoliques, qui sont conditionnées dans des flacons en verre ou en plastique, d'une contenance allant de 5 à 500 ml, et qui sont peu pratiques à utiliser dès lors que l'on est amené à se déplacer, compte
15 tenu de leur encombrement et des risques de casse et/ou de souillure en cas de mauvaise fermeture du flacon. Il en résulte le plus souvent une mauvaise observance du traitement par les patients qui évitent de se déplacer avec leur flacon de solutions pour bains de bouche.

Il serait donc souhaitable, pour permettre aux patients de mieux suivre leur
20 traitement de leur proposer des compositions se présentant sous forme sèche, de préférence conditionnées en doses unitaires, facilement transportables, et aptes à donner, après dispersion dans un volume d'eau approprié, des solutions pour bains de bouche.

Or, il se trouve que la plupart des huiles essentielles à visée antiseptique
25 susceptibles d'être utilisés dans des solutions pour bains de bouche, sont solubles dans les solvants organiques mais ne le sont pas ou que très peu dans l'eau. Aussi leur dispersion dans l'eau conduit à la formation soit d'une suspension trouble, d'un aspect peu attrayant, soit d'un liquide biphasique et dans laquelle l'huile essentielle n'est pas uniformément répartie, ce qui peut se traduire par une diminution de
30 l'efficacité thérapeutique ou aromathérapeutique des bains de bouche.

Pour obtenir une solubilisation satisfaisante de ces substances, il convient d'utiliser un solvant organique, l'éthanol étant le plus adapté à une utilisation comestible. Toutefois, pour des raisons évidentes de santé publique et aussi de commodité, il n'est pas envisageable de proposer des compositions pour bains de
5 bouche devant être reconstituées, partiellement ou totalement, dans de l'éthanol.

On connaît de longue date des comprimés effervescents destinés à permettre la préparation extemporanée de solutions pour bains de bouche. De tels comprimés sont, par exemple, décrits dans les Brevets Américains n° 3,772,431, 3,888,976 et 4,919,918. Il s'agit dans tous les cas de produits grand public, ayant
10 davantage vocation à permettre un nettoyage de la cavité buccale et des dents, par un effet effervescent, voire moussant, qu'une désinfection. De ce fait, dans ces brevets, la présence d'huiles essentielles, n'est envisagée que de manière très accessoire. Il est à noter que le Brevet Américain n° 4,919,918 propose, pour assurer une solubilisation dans l'eau des substances peu ou pas solubles susceptibles d'être
15 présentes dans les comprimés, d'ajouter un agent tensioactif ionique du type laurylsulfate, n-laurylsarcosinate ou alkylsulfoacétate de sodium, qui contribue à l'effet moussant recherché. Un tel effet moussant n'est, toutefois, pas souhaitable pour des bains de bouche.

Il a par ailleurs déjà été proposé des procédés permettant de rendre
20 hydrosolubles des composés naturellement peu ou pas solubles dans l'eau.

Ainsi, la demande de brevet FR-A-2 649 611 propose un procédé de préparation d'une composition thérapeutique à base d'acide acétylsalicylique consistant à dissoudre ce principe actif dans un solvant puis à imprégner de la solution ainsi formée un support alimentaire glucidique puis à provoquer
25 l'évaporation du solvant pour conduire à la formations de microparticules ou de microcristaux du principe actif, le développement des cristaux étant limité par la matrice du support.

Par ailleurs, la demande de brevet FR-A-2 613 223 propose un procédé de préparation d'une forme galénique solide se présentant sous la forme de grains
30 hydrosoluble renfermant du Ginkgo biloba. Selon ce procédé, ce composé est

solubilisé dans un solvant en présence d'un agent tensioactif, puis cette solution est ensuite mélangée avec un support hydrosoluble qui est ensuite soumis à une granulation. Selon ce document, le support hydrosoluble peut indifféremment être choisi parmi le saccharose, le lactose, le mannitol et les maltodextrines.

5 Cependant, si ces procédés permettent d'améliorer la solubilité de ces principes actifs particuliers que sont l'acide acétylsalicylique et le Ginkgo biloba quelle que soit la nature du support hydrosoluble utilisé, ils ne donnent pas entièrement satisfaction lorsqu'ils sont appliqués pour solubiliser des huiles essentielles.

10 Les Inventeurs se sont, donc, fixé pour but de fournir un procédé qui permette de rendre hydrosoluble une ou plusieurs huiles essentielles naturellement peu ou pas soluble dans l'eau, de manière à être en mesure de préparer des compositions se présentant sous forme sèche et qui, bien que renfermant une ou plusieurs huiles essentielles peu ou pas hydrosolubles, soient capables de former des
15 solutions homogènes et stables (sans aucun phénomène de déphasage) après dispersion dans l'eau.

 Les Inventeurs se sont, de plus, fixé pour but de fournir un procédé qui tout en présentant ces avantages, soit simple à mettre en œuvre et ne nécessite pas d'autres appareillages que ceux dont sont classiquement équipés les Laboratoires de
20 formulation.

 L'invention a, donc, pour objet un procédé de préparation de granulés hydrosolubles renfermant au moins une huile essentielle pour bain de bouche ou pour bain d'hygiène corporelle, comprenant les étapes successives de :

 a) granulation par voie humide ou d'imprégnation du mannitol comme
25 support hydrosoluble sous forme de granulés au moyen d'un solvant renfermant au moins une huile essentielle ; et de ;

 b) séchage des granulés ;

 caractérisé en ce que le solvant est une solution aqueuse d'un tensioactif non ionique.

Dans le cadre de leurs travaux, les Inventeurs ont en effet constaté que de manière surprenante, lorsqu'on soumet du mannitol à une granulation par voie humide ou à une imprégnation au moyen d'un solvant contenant une huile essentielle naturellement peu ou pas soluble dans l'eau, cette huile se lie au mannitol sans être
5 dénaturée et reste liée à ce dernier lorsque les granulés sont ultérieurement dispersés dans l'eau. On obtient alors une solution au sein de laquelle l'huile est parfaitement dissoute et propre à exercer ses effets thérapeutiques comme si sa solubilisation était rendue possible par la propriété très hydrophile du mannitol auquel elle est liée.

Les Inventeurs n'ont pas encore identifié la nature de la liaison qui s'établit
10 entre l'huile essentielle et le mannitol au cours de la granulation.

Par contre, l'existence de cette liaison a pu clairement être mise en évidence par des tests montrant que si l'on soumet une solution obtenue par dispersion des granulés dans l'eau à des filtrations et des extractions, on retrouve constamment l'huile essentielle dans la fraction où se trouve le mannitol et ce sans qu'aucune trace
15 d'huile essentielle non liée au mannitol ne soit détectée.

Par contre lorsqu'on soumet du xylitol ou du sorbitol à une granulation par voie humide ou à une imprégnation au moyen d'un solvant contenant la même huile essentielle, puis à la dispersion des granulés obtenus dans l'eau, on constate que l'huile essentielle ne reste pas complètement liée à ce dernier lorsque les granulés
20 sont ultérieurement dispersés dans l'eau.

Parmi les tensioactifs non ioniques, on utilise de préférence le polysorbate 80 comme tensioactif non ionique. Toutefois d'autres tensioactifs non ioniques comme d'autres polysorbates ou des poloxamers, sont également susceptibles d'être utilisés pour la mise en œuvre du procédé conforme à l'invention.

25 Une véritable huile essentielle est un produit naturel extrait de plantes aromatiques. L'extraction peut être faite à partir des fleurs, des feuilles, des racines ou encore des graines. Deux procédés de fabrication sont principalement utilisés : l'extraction ou l'entraînement à vapeur.

Les bains de bouches contenant des huiles essentielles sont communément utilisés en stomatologie, à savoir pour le traitement d'aphtes, de gingivite, de névralgie dentaire, maux de gorge ou pour combattre la mauvaise haleine.

Parmi les huiles essentielles appropriées à être utilisées dans les bains de bouche selon l'invention, on peut citer à titre d'exemple : l'huile de citron, huile d'anis, essence de laurier, essence de bergamote, amande amère, camphre, huile de feuille de cèdre, essence de cannelle, essence de citronnelle, huile de clou de girofle, essence d'eucalyptus, essence de lavande, essence de moutarde, huile de menthe poivrée, huile de pin, huile d'aiguille de pin, essence de romarin, huile de menthe verte, huile de sassafras, essence de lavande, huile de thym, huile de wintergreen.

A titre d'exemple, il est communément admis que les huiles essentielles à base de girofle, lavande, menthe poivrée, sauge et/ou d'eucalyptus purifient et rafraîchissent l'haleine, préservent la vitalité des gencives tout en respectant la flore buccale.

Selon une disposition préférée de cette composition, l'huile essentielle est choisie parmi les huiles essentielles de menthe poivrée, d'arbre à thé melaleuca, de clou de girofle, de lavande, de sauge, d'eucalyptus, d'anis, ou de citron.

De manière particulièrement préférée, l'huile essentielle est choisie parmi les huiles essentielles de menthe poivrée, de clou de girofle, ou de lavande.

Conformément à l'invention, ces huiles essentielles peuvent être associées, en fonction de l'effet recherché.

Le solvant utilisé pour la granulation ou l'imprégnation du mannitol peut comprendre, de plus, un ou plusieurs excipients comme un colorant (amarante, rouge cochenille, bleu patenté V, jaune quinoléine...) choisi pour sa compatibilité avec l'huile utilisée et le ou les huiles additionnelles éventuelles et destiné à conférer une couleur agréable à la solution résultant de la dispersion des granulés dans l'eau, ou tout autre excipient que l'on souhaite associer à l'huile et qui présente, lui aussi, une solubilité dans l'eau faible ou nulle.

Conformément à l'invention, la composition peut être constituée uniquement par des granulés tels qu'obtenus par le procédé précédemment décrit.

Toutefois, bien que le mannitol soit lui-même un édulcorant et contribue à donner à la composition à la fois une douceur et une fraîcheur en bouche, on préférera le plus souvent mélanger les granulés à un ou plusieurs édulcorants tels que le cyclamate de sodium, le saccharinate de sodium, l'aspartam ou le glycérate d'ammonium, et/ou
5 éventuellement d'un ou plusieurs arômes (menthe, anis, citron, framboise...) pour la rendre encore plus agréable tant au niveau du goût que de son parfum, notamment dans le cas où l'huile essentielle utilisée présente des qualités organoleptiques peu avantageuses.

Selon encore une autre disposition avantageuse du procédé conforme à
10 l'invention, la granulation ou l'imprégnation est réalisée avec une quantité de solvant correspondant à 5 à 60% et, de préférence, à 10 à 40% en poids du poids du mannitol, tandis que ce solvant présente une teneur pondérale en huile comprise entre 0,1 et 50% et, de préférence entre 0,3 et 20%. Ainsi, à l'issue du séchage des granulés, ces derniers présentent avantageusement un rapport pondéral entre le
15 mannitol et les huiles essentielles compris entre 20 et 1500 et, de préférence, entre 300 et 1000.

Conformément à l'invention, la granulation du mannitol et le séchage des granulés sont réalisés, de préférence, dans un mélangeur planétaire et dans une étuve ventilée à une température pouvant varier entre 20 et 60°C selon le degré de
20 sensibilité à la chaleur du ou des huiles essentielles utilisées. Toutefois, il est également possible d'effectuer la granulation du mannitol dans un lit d'air fluidisé et d'utiliser une étuve pour le séchage des granulés. Ce séchage peut également être réalisé à l'aide d'un lit d'air fluidisé.

Selon encore une autre disposition avantageuse du procédé conforme à
25 l'invention, celui-ci comprend, postérieurement au séchage des granulés, une opération de calibrage de ces granulés, par exemple par tamisage sur une grille, ce calibrage étant, de préférence, conduit de manière à éliminer tous les granulés présentant une taille supérieure à 5 mm.

Le procédé qui vient d'être décrit présente de nombreux avantages.

En effet, en permettant de rendre soluble dans l'eau des huiles essentielles qui naturellement ne le sont pas ou peu, il offre la possibilité de réaliser, à partir d'huiles essentielles à hydrosolubilité faible ou nulle, des compositions se présentant sous forme sèche et aptes à former des solutions homogènes et stables après dispersion dans l'eau. Par ailleurs, ce procédé est simple à mettre en œuvre et n'utilise que des matières premières (mannitol, eau, tensioactif non ionique) aisément disponibles et d'un coût compatible avec une exploitation à une échelle industrielle. Enfin, il ne nécessite pas d'équipement spécifique et peut être mis en œuvre au moyen des appareillages dont sont classiquement équipés les laboratoires de formulation, la granulation par voie humide et l'imprégnation étant en effet couramment utilisées pour la fabrication de médicaments proposés en gélules et en comprimés.

Dans le cas où l'on souhaite une formulation galénique sous forme de comprimé, on effectuera une étape de compression après celle de séchage précédemment décrite.

Dans ce cas, il sera approprié d'ajouter préalablement à cette étape de compression un ou plusieurs excipients choisis parmi ceux classiquement utilisés pour la compression de poudres ou de granulés comme les agents d'écoulement, les agents de remplissage et les agents lubrifiants.

L'invention a pour objet l'utilisation d'un procédé tel que précédemment défini pour la préparation d'une composition se présentant sous forme sèche et apte à donner extemporanément une solution pour bains de bouche, après dispersion dans l'eau.

L'invention a donc également pour objet une composition se présentant sous une forme sèche et permettant de réaliser de manière extemporanée une solution pour bains de bouche, par dispersion dans l'eau, qui est caractérisée en ce qu'elle comprend des granulés formés de mannitol lié à au moins une huile essentielle.

Par ailleurs, la composition peut se présenter sous la forme d'une poudre résultant du mélange des granulés avec le ou les excipients, ou sous la forme de comprimés.

Selon une autre disposition préférée de la composition conforme à l'Invention, cette dernière est conditionnée en doses unitaires correspondant chacune à un bain de bouche. De manière particulièrement préférée, chaque dose unitaire est conditionnée dans un emballage étanche à l'air et à l'eau, comme par exemple un sachet formé d'une feuille d'aluminium doublée d'un film de polyéthylène, et dont les dimensions sont choisies de manière à pouvoir contenir une fois ouvert, un volume d'eau suffisant pour effectuer un bain de bouche, ce qui permet d'éviter ainsi l'emploi d'un verre que l'on n'a pas toujours à portée de main notamment en cas de déplacement.

La composition conforme à l'invention présente de nombreux avantages. En effet, elle se disperse facilement dans l'eau pour former une solution limpide, homogène, stable et d'un goût très agréable, même lorsqu'elle contient une huile essentielle aux propriétés organoleptiques peu avantageuses. Etant sous une forme sèche, elle supprime les risques de dégradation des huiles essentielles ayant tendance à être instables en solution comme c'est principalement le cas des huiles essentielles sensibles à l'oxydation. Présentée en dosages unitaires, elle garantit l'utilisation d'une dose active lors de chaque bain de bouche. Enfin, de par sa présentation et sa facilité d'emploi, elle offre la possibilité d'effectuer un bain de bouche en toute circonstance sans avoir à se déplacer avec un flacon susceptible de se casser ou de s'ouvrir de façon intempestive.

L'invention a, en outre, pour objet une solution pour bains de bouche, caractérisée en ce qu'elle est obtenue en dispersant dans l'eau une composition telle que précédemment définie.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui suit, qui se réfère à des exemples de préparation de compositions sèches destinées à être utilisées pour la réalisation extemporanée de solutions pour bains de bouche et de démonstration de l'aptitude de ces compositions à former des solutions homogènes et stables après dispersion dans l'eau.

Il va de soi, toutefois, que ce complément de description n'est donné qu'à titre d'illustrations de l'invention et n'en constitue en aucune manière une limitation.

Les figures suivantes illustrent l'invention :

- la figure 1 montre la répartition granulométrique avant dispersion dans l'eau de la composition fournie dans l'exemple 4 ;
- la figure 2 montre la répartition granulométrique après dispersion dans l'eau de la composition fournie dans l'exemple 4.

EXEMPLE 1 : Préparation de granules pour bains de bouche à base d'huile essentielle de menthe poivrée

On réalise 100 000 sachets renfermant chacun 555,0 mg d'une composition se présentant sous la forme de granulés et ayant la formulation suivante - par sachet :

Constituants	Formule unitaire (mg)	Référence Pharmacopée
Huile essentielle (HE) de menthe poivrée	15,00	Ph. Eur. V ^{ème} (0405)
Mannitol DC (Pearlitol [®] SD 200)	490,46	Ph. Eur. V ^{ème} (0559)
Saccharine sodique	3,00	Ph. Eur. V ^{ème} (0426)
E131 bleu patente	0,04	-
E104 jaune quinoléine	1,50	-
Polysorbate 80 (Montanox [®] 80 VG PHA)	45,00	Ph. Eur. V ^{ème} (0787)
Eau purifiée	Q.S.	Ph. Eur. V ^{ème} (0008)
Total	555,00	

Procédé de préparation :

- Solution A : solubilisation de 4,5 kg de Polysorbate 80 (Montanox[®] 80 VG PHA) dans 7,0 kg d'eau purifiée à l'aide d'un mélangeur à hélice pendant 30 minutes à 100 tours par minutes,

- Solution B : solubilisation de 1,5 kg d'huile essentielle de menthe poivrée, des colorants (4,0 g de bleu patenté E131 et 150,0 g de jaune quinoléine E104) et de 0,3 kg de saccharine sodique dans la solution A en mélangeant 10 minutes à 200 tours par minutes à l'aide d'un mélangeur à hélice.
- 5 - Granulation de 49,046 kg de mannitol DC, préalablement tamisé sur une grille de 0,800 mm d'ouverture de maille, dans un granulateur planétaire à l'aide de la solution B (mouillage en 2 minutes à 200 tours par minutes puis granulation pendant 5 minutes à 200 tours par minutes),
 - Séchage du grain obtenu à 25°C en étuve ventilée jusqu'à obtention
 - 10 d'une humidité résiduelle inférieure à 2,00% (mesure de l'humidité résiduelle à 70°C à perte constante dans une balance à infra rouge),
 - Calibrage du grain sec sur une grille de 0,800 mm d'ouverture de maille.

15 EXEMPLE 2 : Préparation de granules pour bains de bouche à base d'huile essentielle de lavande

On réalise 100 000 sachets renfermant chacun 555,0 mg d'une composition se présentant sous la forme de granulés et ayant la formulation suivante - par sachet :

Constituants	Formule unitaire (mg)	Référence Pharmacopée
H.E. lavande	5,00	Ph. Eur. V ^{ème} (1338)
Mannitol DC (Pearlitol [®] SD 200)	500,46	Ph. Eur. V ^{ème} (0559)
Saccharine sodique	3,00	Ph. Eur. V ^{ème} (0426)
E131 bleu patente	0,04	-
E104 jaune quinoléine	1,50	-
Polysorbate 80 (Montanox [®] 80 VG PHA)	45,00	Ph. Eur. V ^{ème} (0787)
Eau purifiée	Q.S.	Ph. Eur. V ^{ème} (0008)
Total	555,0	

Procédé de préparation :

- Solution A : solubilisation de 4,5 kg de Polysorbate 80 (Montanox[®] 80 VG PHA) dans 7,0 kg d'eau purifiée à l'aide d'un mélangeur à hélice pendant 30 minutes à 100 tours par minutes,
- Solution B : solubilisation de 0,5 kg d'huile essentielle de lavande, des colorants (4,0 g de bleu patenté E131 et 150,0 g de jaune quinoléine E104) et de 0,3 kg de saccharine sodique dans la solution A en mélangeant 10 minutes à 200 tours par minutes à l'aide d'un mélangeur à hélice.
- Granulation de 50,046 kg de mannitol DC, préalablement tamisé sur une grille de 0,800 mm d'ouverture de maille, dans un granulateur planétaire à l'aide de la solution B (mouillage en 2 minutes à 200 tours par minutes puis granulation pendant 5 minutes à 200 tours par minutes),
- Séchage du grain obtenu à 25°C en étuve ventilée jusqu'à obtention d'une humidité résiduelle inférieure à 2,00% (mesure de l'humidité résiduelle à 70°C à perte constante dans une balance à infra rouge),

- Calibrage du grain sec sur une grille de 0,800 mm d'ouverture de maille.

EXEMPLE 3 : Préparation de granules pour bains de bouche à base d'huile

5 essentielle de clou de girofle

On réalise 100 000 sachets renfermant chacun 555,0 mg d'une composition se présentant sous la forme de granulés et ayant la formulation suivante - par sachet :

Constituants	Formule unitaire (mg)	Référence Pharmacopée
H.E. clou de girofle	10,00	Ph. Eur. V ^{ème} (1091)
Mannitol DC (Pearlitol [®] SD 200)	495,46	Ph. Eur. V ^{ème} (0559)
Saccharine sodique	3,00	Ph. Eur. V ^{ème} (0426)
E131 bleu patente	0,04	-
E104 jaune quinoléine	1,50	-
Polysorbate 80 (Montanox [®] 80 VG PHA)	45,00	Ph. Eur. V ^{ème} (0787)
Eau purifiée	Q.S.	Ph. Eur. V ^{ème} (0008)
Total	555,00	

10 Procédé de préparation :

- Solution A : solubilisation de 4,5 kg de Polysorbate 80 (Montanox[®] 80 VG PHA) dans 7,0 kg d'eau purifiée à l'aide d'un mélangeur à hélice pendant 30 minutes à 100 tours par minutes,
 - Solution B : solubilisation de 1,0 kg d'huile essentielle de clou de
- 15 girofle, des colorants (4,0 g de bleu patenté E131 et 150,0 g de jaune quinoléine

E104) et de 0,3 kg de saccharine sodique dans la solution A en mélangeant 10 minutes à 200 tours par minutes à l'aide d'un mélangeur à hélice.

- Granulation de 49,546 kg de mannitol DC, préalablement tamisé sur une grille de 0,800 mm d'ouverture de maille, dans un granulateur planétaire à l'aide de la solution B (mouillage en 2 minutes à 200 tours par minutes puis granulation pendant 5 minutes à 200 tours par minutes),

- Séchage du grain obtenu à 25°C en étuve ventilée jusqu'à obtention d'une humidité résiduelle inférieure à 2,00% (mesure de l'humidité résiduelle à 70°C à perte constante dans une balance à infra rouge),

- Calibrage du grain sec sur une grille de 0,800 mm d'ouverture de maille.

EXEMPLE 4 : Préparation de granules pour bains de bouche à base d'huiles essentielles de menthe poivrée, de lavande et de clou de girofle

- On réalise 100 000 sachets renfermant chacun 555 mg d'une composition se présentant sous la forme de granulés et ayant la formulation suivante :

	Formule unitaire (mg)	Référence Pharmacopée
H.E. menthe poivrée	15,00	Ph. Eur. V ^{ème} (0405)
H.E. lavande	0,50	Ph. Eur. V ^{ème} (1338)
H.E. clou de girofle	1,00	Ph. Eur. V ^{ème} (1091)
Mannitol DC (Pearlitol [®] SD 200)	488,96	Ph. Eur. V ^{ème} (0559)
Saccharine sodique	3,00	Ph. Eur. V ^{ème} (0426)
E131 bleu patente	0,04	-
E104 jaune quinoléine	1,50	-
Polysorbate 80 (Montanox [®] 80 VG PHA)	45,00	Ph. Eur. V ^{ème} (0787)
Eau purifiée	Q.S.	Ph. Eur. V ^{ème} (0008)
Total	555,00	

Procédé de préparation :

- Solution A : solubilisation de 4,5 kg de Polysorbate 80 (Montanox[®] 80 VG PHA) dans 7,0 kg d'eau purifiée à l'aide d'un mélangeur à hélice pendant 30 minutes à 100 tours par minutes,
- Solution B : solubilisation des huiles essentielles (1,5 kg d'huile essentielle de menthe poivrée, 0,05 kg d'huile essentielle de lavande et 0,1 kg d'huile essentielle de clou de girofle), des colorants (4,0 g de bleu patenté E131 et 150,0 g de jaune quinoléine E104) et de 0,3 kg de saccharine sodique dans la solution A en mélangeant 10 minutes à 200 tours par minutes à l'aide d'un mélangeur à hélice.
- Granulation de 48,896 kg de mannitol DC, préalablement tamisé sur une grille de 0,800 mm d'ouverture de maille, dans un granulateur planétaire à l'aide de la solution B (mouillage en 2 minutes à 200 tours par minutes puis granulation pendant 5 minutes à 200 tours par minutes),

- Séchage du grain obtenu à 25°C en étuve ventilée jusqu'à obtention d'une humidité résiduelle inférieure à 2,00% (mesure de l'humidité résiduelle à 70°C à perte constante dans une balance à infra rouge),
- Calibrage du grain sec sur une grille de 0,800 mm d'ouverture de
5 maille,
- Mise en sachet du mélange résultant (555,00 mg unitaire).

Caractérisation pharmacotechnique (dont paramètres visuels et d'écoulement du mélange final)

10 Les résultats des contrôles effectués en cours de fabrication sur cette dernière composition montrent que la granulation est homogène ; que les grains sont formés et de coloration homogène, une absence de phénomène de déphasage, et que la vitesse d'écoulement du mélange final est inférieure à 10 secondes.

15 *Analyse de la granulométrie des granules par tamissage*

La granulométrie de la composition de l'exemple 4 est mesurée selon la méthode de classification granulométrique des poudres par tamisage (Pharmacopée Européenne V^{ème} édition 2.9.12) qui consiste essentiellement à faire passer les granules à travers une série de tamis de tailles différentes, d'effectuer des pesées des
20 différentes populations particulières tamisées et de rapporter le pourcentage pondéral de chacune d'entre elles par rapport à la composition initiale.

La Figure 1 illustre, sous forme d'histogramme la distribution granulométrique obtenue pour l'échantillon et le tableau ci-après résume les valeurs de granulométrie.

25

5

10

Tamis (µm)	Fraction (µm)	% particules
1000	>1000	0,0
800	800-1000	0,3
630	630-800	40,7
500	500-630	9,1
315	315-500	27,0
250	250-315	8,9
100	100-250	13,2
Fond	<100	0,8
-	Total	100,0 %

Les résultats précédents montrent l'obtention de petits granules dont le diamètre est inférieur à 1 mm.

15

Analyse de la granulométrie des granules par granulomètre à diffraction Laser

On a réalisé une analyse de la granulométrie de la composition de l'exemple 4 au moyen d'un granulomètre à diffraction laser. (laser rouge He-Ne de 2 mW minimum, de 18 mm de diamètre et de 633 nm de longueur d'onde) Mastersizer Banc Long (Société Malvern Instruments SA) et d'un échantillonneur MS 1 de la même Société, est fournie sur la Figure 2.

La figure 2 montre que la composition de l'exemple 4 présente des résultats qui confirment ceux obtenus selon la méthode par tamisage précédemment décrite. Aucune particule mesurée n'a un diamètre moyen supérieur à 1 mm, et la valeur médiane des tailles de particules mesurées est comprise entre 300 et 400 micromètres.

Analyse visuelle de la composition de l'exemple 4 après dispersion

Des échantillons ont été préparés en dispersant le contenu d'un sachet - soit 555 mg des compositions fournies en exemples 1, 2, 3 et 4 dans 20 ml d'eau et une analyse visuelle de la dispersion obtenue a permis de conclure à l'absence de particules en solution, révélant ainsi la formation d'une solution vraie des huiles essentielles obtenues par ce procédé dans l'eau.

5

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de granulés hydrosolubles renfermant au moins une huile essentielle pour bain de bouche ou pour bain d'hygiène corporelle,
5 comprenant les étapes successives de :
- a) granulation par voie humide ou d'imprégnation du mannitol comme support hydrosoluble sous forme de granulés au moyen d'un solvant renfermant au moins une huile essentielle, et de ;
 - b) séchage des granulés,
- 10 caractérisé en ce que le solvant est une solution aqueuse d'un tensioactif non ionique.
2. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le tensioactif non ionique est un polysorbate ou un poloxamer.
3. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
15 caractérisé en ce que l'huile essentielle est choisie parmi l'huile essentielle de menthe poivrée, d'arbre à thé melaleuca, de clou de girofle, de lavande, de sauge, d'eucalyptus, d'anis, ou de citron.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la granulation ou l'imprégnation du mannitol est réalisée avec
20 une quantité de solvant correspondant à 5 à 60% et, de préférence, à 10 à 40% en poids du mannitol.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend, postérieurement au séchage des granulés, une opération de calibrage de ces granulés.
- 25 6. Procédé de préparation de comprimé oral renfermant au moins une huile essentielle pour bain de bouche ou pour bain d'hygiène corporelle, caractérisé en ce qu'il contient les étapes successives d :
- a) obtention des granulés hydrosolubles préalablement obtenus selon l'une des revendications précédentes ;

b) ajout d'un ou de plusieurs excipients choisis parmi ceux classiquement utilisés pour la compression de poudres ou de granulés comme les agents d'écoulement, les agents de remplissage, les agents lubrifiants, les arômes et les édulcorants ;

5 c) compression de la poudre ou des granulés obtenus selon l'étape b).

7. Composition se présentant sous une forme sèche pour réaliser de manière extemporanée une solution par dispersion dans l'eau, caractérisée en ce qu'elle comprend des granulés formés de mannitol lié à au moins une huile
10 essentielle, lesdits granulés étant préparés par un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que la composition est conditionnée en doses unitaires correspondant chacune à un bain de bouche ou un bain d'hygiène corporelle.

15 9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que chaque dose unitaire est conditionnée dans un emballage étanche à l'eau et à l'air, et dont les dimensions sont choisies de manière à pouvoir contenir, une fois ouvert, un volume d'eau suffisant pour effectuer un bain de bouche.

FIGURE 1

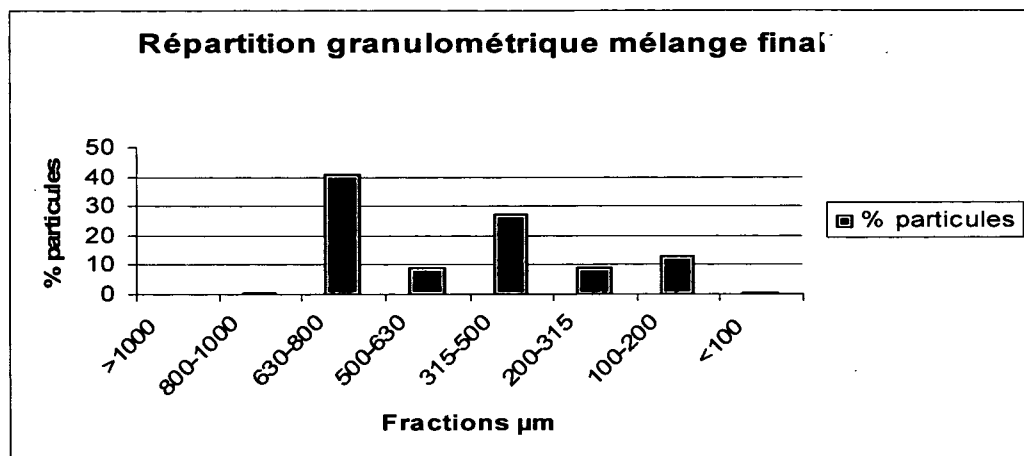


FIGURE2

RESULTAT DE LA MESURE							
Type de Distribution: Volume		Concentration = 0.0358 %Vol		Densité = 1.000 g / cub cm		Specific S.A. = 0.0941 eq. m / g	
Diamètres:		D (v, 0.1) = 50.38 µm		D (v, 0.5) = 372.59 µm		D (v, 0.9) = 676.06 µm	
D [4, 3] = 372.65 µm		D [3, 2] = 63.74 µm		Span = 1.679E+00		Uniformité = 5.004E-01	
Taille Inf (µm)	Diff %	Taille Sup (µm)	Passant%	Taille Inf (µm)	Diff %	Taille Sup (µm)	Passant%
0.49	0.02	0.58	0.02	22.49	0.52	26.20	7.85
0.58	0.03	0.67	0.05	26.20	0.48	30.53	8.33
0.67	0.04	0.78	0.10	30.53	0.47	35.56	8.80
0.78	0.04	0.91	0.13	35.56	0.40	41.43	9.29
0.91	0.04	1.06	0.17	41.43	0.54	48.27	9.83
1.06	0.03	1.24	0.20	48.27	0.63	56.23	10.46
1.24	0.03	1.44	0.23	56.23	0.76	65.51	11.22
1.44	0.02	1.68	0.25	65.51	0.92	76.32	12.14
1.68	0.03	1.95	0.28	76.32	1.11	88.91	13.25
1.95	0.04	2.28	0.32	88.91	1.36	103.58	14.61
2.28	0.06	2.65	0.39	103.58	1.66	120.67	16.27
2.65	0.10	3.09	0.49	120.67	2.06	140.58	18.33
3.09	0.15	3.60	0.64	140.58	2.57	163.77	20.90
3.60	0.22	4.19	0.88	163.77	3.23	190.80	24.12
4.19	0.30	4.88	1.15	190.80	4.04	222.28	28.17
4.88	0.39	5.69	1.54	222.28	5.03	258.95	33.20
5.69	0.49	6.63	2.03	258.95	6.16	301.68	39.36
6.63	0.58	7.72	2.61	301.68	7.42	351.46	46.77
7.72	0.66	9.00	3.27	351.46	8.90	409.45	55.67
9.00	0.71	10.48	3.98	409.45	10.30	477.01	65.97
10.48	0.73	12.21	4.71	477.01	10.97	555.71	76.84
12.21	0.72	14.22	5.43	555.71	10.99	647.41	87.33
14.22	0.69	16.57	6.11	647.41	8.27	754.23	95.60
16.57	0.63	19.31	6.75	754.23	4.40	878.87	100.00
19.31	0.56	22.49	7.32				

