

(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 décembre 2006 (14.12.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/131570 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C08J 9/12 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2006/063110

(22) Date de dépôt international : 12 juin 2006 (12.06.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0551577 10 juin 2005 (10.06.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **Armines**
[FR/FR]; 60 boulevard Saint Michel, F-75272 Paris Cedex
06 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **FAGES,**
Jacques [—/FR]; 7 Rue de Guillaude, F-81000 Albi (FR).
SAUCEAU, Martial [—/FR]; 15 Rue Curie, F-69006
Lyon (FR). **LETOURNEAU, Jean-Jacques** [—/FR]; 630
allée de Coulange, F-31380 Gragnague (FR).

(74) Mandataire : **Cabinet GRYNWALD**; 16 rue de la Paix,
F-75002 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, 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), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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

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

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A COMPOSITE MATERIAL COMPRISING ACTIVE SUBSTANCE SOLID DISPERSIONS IN A POLYMER MATRIX

(54) Titre : PROCÉDÉ DE FABRICATION D'UN MATÉRIAU COMPOSITE COMPRENANT DES DISPERSIONS SOLIDES D'UNE SUBSTANCE ACTIVE DANS UNE MATRICE POLYMÈRE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing a composite material comprising solid dispersions of an active substance in a polymer matrix consisting in introducing the polymer matrix into an extruder (1), in actuating said extruder (1) in such a way that the rheological properties of the polymer matrix are modified, in exposing a fluid to supercritical conditions and in injecting it alone or mixed with another component into the extruder (1), in particular through an injection nozzle (11), in introducing an active substance into the extruder (1), in mixing a supercritical fluid, the active substance and the polymer matrix and in de-stressing the thus obtained mixture in such a way that a microporous structure is formed therein.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de fabrication d'un matériau composite comprenant des dispersions solides d'une substance active dans une matrice polymère, le procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes : - l'étape d'introduire la matrice polymère dans une extrudeuse (1), - l'étape d'actionner l'extrudeuse (1) de manière à modifier des propriétés rhéologiques de la matrice polymère, - l'étape de placer un fluide dans des conditions supercritiques et de l'injecter, pur ou mélangé avec un autre constituant dans l'extrudeuse (1), notamment via une buse d'injection (11), l'étape d'introduire une substance active dans l'extrudeuse (1), - l'étape de mélanger le fluide supercritique, la substance active et la matrice polymère, - l'étape de détendre le mélange ainsi obtenu afin de lui conférer une structure microporeuse.

WO 2006/131570 A2

**PROCEDE DE FABRICATION D'UN MATERIAU COMPOSITE COMPRENANT DES
DISPERSIONS SOLIDES D'UNE SUBSTANCE ACTIVE DANS UNE MATRICE
POLYMERE**

La présente invention concerne un procédé de fabrication d'un matériau composite comportant des dispersions solides d'une substance, notamment un principe actif pharmaceutique, dans une matrice polymère. L'invention permet en
5 outre de contrôler la porosité des dispersions solides ainsi obtenues.

Les procédés classiques d'extrusion impliquent des contraintes thermiques et mécaniques fortes, interdisant ainsi la manipulation de molécules fragiles.

10 De plus, la porosité n'est pas un paramètre contrôlable sans l'ajout d'agents de nucléation. Ceci peut impliquer la présence de résidus dans le matériau final et la nécessité d'une étape supplémentaire pour les éliminer.

15 Les procédés utilisant la technologie supercritique autorisent souvent des températures opératoires modérées, mais leur caractère discontinu limite souvent leur potentialité dans le cadre d'une industrialisation. De plus, ils impliquent fréquemment l'utilisation d'autres solvants que le fluide supercritique, comme l'éthanol ou le DMSO (Diméthyl sulfoxyde).

Avec un nombre croissant de nouvelles molécules présentant une faible solubilité aqueuse, la bio-disponibilité des principes actifs reste un des défis majeurs du développement de la formulation. Dans cette optique, la préparation d'une dispersion solide présente un fort potentiel.

L'extrusion, procédé largement utilisé dans l'industrie des plastiques, est étudiée à l'heure actuelle pour la fabrication de dispersions solides de principes actifs pharmaceutiques. C'est en effet un procédé stable dont le changement d'échelle est envisageable, et qui s'affranchit des problèmes liés à l'utilisation de solvant. Cependant, la température opératoire reste une des variables critiques du procédé puisqu'elle doit permettre la plastification du polymère sans pour autant dégrader la molécule active.

Les procédés utilisant la technologie supercritique permettent également la fabrication de dispersions solides, tout en maintenant la température opératoire modérée et les quantités de solvants réduites. Cependant, cette technologie se heurte à des difficultés lors du changement d'échelle.

Les premiers travaux traitant de l'utilisation du couplage extrusion/fluide supercritique ont été réalisés par une équipe américaine de l'université de Cornell. Ils s'intéressaient à la création de porosité au sein de composés agroalimentaires. Deux brevets ont été déposés, avec par la suite plusieurs publications scientifiques :

Rizvi S.S.H., Mulvaney S.J., Extrusion processing with supercritical fluids, US Patent 5120559 (1992),

Rizvi S.S.H., Mulvaney S.J., Supercritical fluid extrusion process and apparatus, US Patent 5417992 (1995),

Par la suite, un procédé similaire a fait l'objet d'un dépôt de brevet concernant la fabrication de polymères microcellulaires, avec, en particulier, une description plus précise de la porosité obtenue :

Park C. B., Suh N. P., Baldwin D. F., Method for providing continuous processing of microcellular and

supermicrocellular foamed materials, Brevet US 5866053 (1999) & Brevet US 6051174 (2000)

Dans ces différents documents, seule la structuration « physique » de la matrice est commentée. La nature chimique du matériau n'est pas abordée, en particulier dans le cas d'un mélange entre deux composés comme une dispersion solide.

La présente invention résout les difficultés explicitées ci-dessus en permettant la fabrication d'un matériau comportant des dispersions solides d'une substance, notamment un principe actif pharmaceutique, dans une matrice polymère, avec un contrôle de la porosité du matériau final. Le procédé objet de la présente invention est basé sur un procédé d'extrusion complété par l'utilisation d'un fluide supercritique (FSC).

L'invention concerne un procédé de fabrication d'un matériau composite comprenant des dispersions solides d'une substance active dans une matrice polymère, le procédé comprenant les étapes suivantes :

- l'étape d'introduire la matrice polymère dans une extrudeuse,
- l'étape d'actionner l'extrudeuse de manière à modifier des propriétés rhéologiques de la matrice polymère,
- l'étape de placer un fluide dans des conditions supercritiques et de l'injecter, pur ou mélangé avec un autre constituant, dans l'extrudeuse, notamment via une buse d'injection,
- l'étape d'introduire une substance active dans l'extrudeuse,
- l'étape de mélanger le fluide supercritique, la substance active et la matrice polymère,
- l'étape de détendre le mélange ainsi obtenu afin de lui conférer une structure microporeuse.

Comme décrit plus loin, l'ordre de réalisation de ces étapes ne correspond pas forcément à l'ordre de l'énumération ci-dessus.

Dans une réalisation, le fluide supercritique utilisé est du dioxyde de carbone CO₂.

Dans une réalisation, la substance active utilisée est un principe actif pharmaceutique.

5 Dans une réalisation, la substance active et la matrice polymère sont introduites conjointement dans l'extrudeuse, notamment via une trémie.

Dans une réalisation, l'étape d'actionner l'extrudeuse de manière à modifier des propriétés rhéologiques de la matrice polymère comprend l'étape de disperser la substance active dans
10 la matrice polymère.

Dans une réalisation, la substance active et le fluide supercritique sont introduits conjointement dans l'extrudeuse, notamment via la buse d'injection.

15 Dans une réalisation, la substance active est dissoute ou dispersée dans le fluide supercritique, le mélange obtenu étant ensuite injecté dans l'extrudeuse.

Dans une réalisation, le fluide supercritique est dissous dans la substance active, le mélange obtenu étant
20 ensuite injecté dans l'extrudeuse.

Dans une réalisation, la dissolution du fluide supercritique dans la substance active est réalisée dans un récipient autoclave, avant injection du mélange dans
l'extrudeuse.

25 Dans une réalisation, on réalise une émulsion de deux phases liquides, ces deux phases étant obtenues par dissolution réciproque de la substance active et du fluide supercritique l'un dans l'autre.

Dans une réalisation, l'obtention des deux phases
30 liquides comprend l'étape d'alimenter en continu un récipient autoclave simultanément en fluide supercritique et en substance active.

Dans une réalisation, on contrôle la porosité des dispersions solides obtenues, notamment leur taille et leur
35 densité, en fonction des conditions opératoires.

Dans une réalisation, les conditions opératoires permettant de contrôler la porosité des dispersions solides comprennent au moins l'un des paramètres suivants :

- o température dans l'extrudeuse ;
- 5 o pression dans l'extrudeuse ;
- o débit d'injection du fluide supercritique dans l'extrudeuse.

L'invention concerne également un matériau, en particulier un matériau composite, obtenu en mettant en œuvre le
10 procédé défini ci-dessus.

L'extrusion est un procédé de conversion d'une matière première en un produit de forme et de masse volumique uniforme en la faisant passer par une restriction dans des conditions contrôlées. Le transport est obtenu par au moins une vis en
15 rotation à l'intérieur d'un fourreau fixe et la pression générée par la vis pousse la matière à travers la restriction, appelée filière.

Un fluide supercritique (FSC) est un fluide porté à une pression et une température situées au-delà de celles de son
20 point critique. Un tel fluide présente des propriétés intermédiaires entre celles des gaz et des liquides, avec en particulier une masse volumique proche de celle d'un liquide et une viscosité proche de celle d'un gaz. Le plus couramment utilisé est le dioxyde de carbone CO₂. Il présente les avantages
25 d'être non toxique, naturel, gazeux aux conditions atmosphériques et d'avoir des coordonnées critiques peu élevées 7,4 MPa et 304 K, ce qui en fait un fluide idéal pour les applications agroalimentaires et pharmaceutiques.

Le dioxyde de carbone supercritique (CO₂ SC) a déjà
30 été largement utilisé dans la mise en œuvre des polymères. Ses propriétés spécifiques lui permettent de se solubiliser fortement et rapidement dans les polymères. Ces fortes solubilités provoquent en particulier la plastification et le gonflement des matériaux, avec une modification des propriétés
35 mécaniques et physiques. Ainsi, le CO₂ abaisse la température de

transition vitreuse, T_g , et la viscosité de nombreux polymères sans pour autant en changer le comportement viscoélastique. Par exemple, dans le cas du polystyrène, une T_g à 105°C est abaissée à 98°C avec une fraction massique de CO₂ égale à 1 % et à 46,4°C avec 5,9 %. La tension de surface σ des polymères diminue également avec la présence du FSC. Pour du polystyrène à 200°C, cette tension de surface décroît linéairement de 28 à 17 mJ.m⁻² sur une gamme de pression de CO₂ de 1 à 10 MPa.

Dans le cadre de l'extrusion, le CO₂ SC va modifier les propriétés rhéologiques de la matière au sein de l'extrudeuse et va jouer le rôle d'agent d'expansion au cours de la détente lors du passage dans la filière. Ainsi, sa solubilisation en grande quantité dans le polymère va se traduire par de fortes expansions. La diminution de viscosité va quant à elle aboutir à la limitation des contraintes mécaniques et à l'abaissement des températures opératoires au sein de l'extrudeuse. Ceci va ainsi autoriser la manipulation de molécules présentant une stabilité limitée.

Le taux de nucléation homogène N_h est défini comme le nombre de pores créés par unités de temps et de volume. D'après la théorie classique, il peut être exprimé de la façon suivante :

$$N_h = f_h C_h \exp(-\Delta G_h^*/k_B T)$$

où f_h est le facteur de fréquence, C_h la concentration de gaz, k_B la constante de Boltzmann, T la température et ΔG_h^* l'énergie libre pour la formation d'un nucleus critique de gaz, exprimée par :

$$\Delta G_h^* = 16\pi\sigma^3 / 3\Delta P_i^2$$

où σ est la tension de surface entre le polymère et le gaz et ΔP_i la pression de sursaturation, c'est-à-dire la différence de pression par rapport à la pression qui provoque la saturation du polymère. Diminuer la tension de surface ou augmenter la pression de sursaturation revient à augmenter le

taux de nucléation et le nombre de bulles produites. La tension de surface diminuant avec la pression, le CO₂ SC va permettre lors de l'expansion la formation de bulles à des énergies de surface minimales, ce qui entraîne une nucléation très rapide et homogène et, par conséquent, une structure poreuse très fine.

Une particularité du couplage de l'extrusion et du CO₂ SC réside donc dans le fait que la quantité de CO₂ SC dissoute et la détente peuvent être contrôlées par l'ajustement des conditions opératoires et, par conséquent, l'expansion, la taille et la densité des pores peuvent être fixées pour obtenir de nouveaux matériaux, avec une large gamme de propriétés. Dans ce but, on peut notamment influencer sur les conditions opératoires suivantes : température et/ou pression dans le fourreau de l'extrudeuse, débit d'injection du fluide supercritique, etc.

On a représenté sur la figure 1 les éléments suivants mis en œuvre par le procédé selon l'invention :

- 1 : extrudeuse
- 2 : réservoir de CO₂
- 3 : pompe
- 4 : moteur
- 5 : entonnoir d'alimentation de l'extrudeuse trémie
- 6 : vis sans fin
- 7 : mélangeur
- 8 : filière
- 9 : capteur de température
- 10 : capteur de pression
- 11 : buse d'injection

Les étapes suivantes sont réalisées :

- alimentation de l'extrudeuse 1 avec un mélange comprenant la matrice polymère et la substance active dans l'entonnoir 5 (convoyage et dosage des granulés ou de la poudre non plastifiés) ;

- modification des propriétés rhéologiques de ce mélange (préparation, dispersion et plastification) par

actionnement de la vis sans fin 6, phase conventionnelle des procédés d'extrusion ;

- injection du CO₂, placé préalablement dans des conditions supercritiques, le CO₂ étant aspiré dans le réservoir 2 par la pompe 3, puis injecté dans l'extrudeuse 1 par une buse d'injection 11 ;

- homogénéisation du mélange afin d'assurer une bonne dissolution du CO₂ dans la matière ;

- nucléation/croissance des pores provoquée et contrôlée par l'instabilité thermodynamique créée par une brusque détente lors du passage dans la filière 8.

Dans un premier temps, une extrudeuse a été modifiée afin qu'il soit possible d'injecter du CO₂ SC au sein de la matière extrudée.

Ensuite, des expériences préliminaires ont été réalisées sur du polystyrène (PS). Cette étape a permis de prendre en main la technologie. Aujourd'hui, l'injection de CO₂ est maîtrisée et l'effet sur la porosité de paramètres opératoires tels que les pressions, les débits ou les températures a pu être observé.

L'étape suivante consiste à introduire un principe actif modèle afin de développer l'étape permettant la fabrication des dispersions solides.

L'extrusion couplée à l'utilisation d'un FSC permet la fabrication de dispersions solides de principes actifs pharmaceutiques dans une matrice polymère, en réduisant les températures et les contraintes mécaniques opératoires au sein de la matière extrudée. Ceci autorise la manipulation d'une plus grande gamme de molécules thermolabiles, comme peuvent l'être les principes actifs pharmaceutiques.

Le couplage entre les deux technologies permet également la création de porosité au sein de la dispersion solide, sans ajout de composés résiduels qui pourrait nécessiter une étape supplémentaire pour son élimination. Les propriétés du CO₂ en particulier permettent d'obtenir une porosité fine et

régulière, et surtout pouvant être contrôlée par les conditions opératoires.

Les résultats expérimentaux effectués confirment clairement les avantages d'un tel couplage : baisse de T
5 température et P pression dans le fourreau de l'extrudeuse, maîtrise de la nucléation et de la porosité du polymère, ce qui démontre la viabilité de l'application au domaine des molécules pharmaceutiques.

Le procédé selon l'invention fait l'objet de plusieurs
10 variantes dans le mode d'injection de la substance active. Trois de ces variantes, décrites ci-après, ont en commun d'injecter la substance active conjointement avec le CO₂ et non avec la matrice polymère. Dans ces trois variantes, la matrice polymère est donc le seul constituant introduit dans l'extrudeuse via
15 l'entonnoir ou trémie 5.

Dans une première variante, La substance active est dissoute, ou éventuellement dispersée, dans le CO₂ supercritique. Ce mélange est ainsi injecté à la place du CO₂ pur dans via la buse d'injection 11. Les étapes suivantes du
20 procédé restent inchangées.

Une deuxième variante, notamment adaptée aux substances peu solubles, consiste à réaliser un mélange dans lequel le CO₂ supercritique est dissous dans la substance active. Cette substance active est ainsi rendue liquide par
25 cette opération. Dans ce but, en amont de la buse d'injection 11, on réalise la dissolution du CO₂ supercritique dans un autoclave. On obtient généralement grâce à cette méthode un composé avec un pourcentage massique de CO₂ compris entre 1% et 50%, typiquement de l'ordre de 30%. L'avantage de cette variante
30 est qu'elle permet de favoriser la dispersion de la substance active dans la matrice polymère, d'opérer à une température plus basse, de mieux profiter des modifications des propriétés rhéologiques et diffusives. Cela permet également d'introduire la substance active sous forme liquide.

Une troisième variante consiste à alimenter en continu un autoclave simultanément en substance active et en CO₂ supercritique. Il se produit alors une dissolution réciproque de la substance active et du CO₂ supercritique, avec pour résultat
5 deux phases fluides, l'une riche en substance active, l'autre en CO₂ supercritique. L'ordre de grandeur des compositions massiques de chacun de ces deux phases est de 1% à 50%, typiquement de l'ordre de 30% de CO₂ pour la phase la plus
10 lourde phase constituée par la dissolution du CO₂ dans la substance active, et de 90% à 100% de CO₂ pour la phase la plus légère constituée par la dissolution de la substance active dans le CO₂. On agite ensuite ces deux phases, par exemple grâce à une turbine de type Rushton, afin d'émulsionner ce mélange avant
15 introduction dans l'extrudeuse via la buse d'injection 11. Cette méthode présente l'avantage des deux variantes précédentes, en garantissant de plus la constance de la composition du mélange injecté.

REVENDICATIONS

1. Procédé de fabrication d'un matériau composite comprenant des dispersions solides d'une substance active dans une matrice polymère, le procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 5 - l'étape d'introduire la matrice polymère dans une extrudeuse (1),
- l'étape d'actionner l'extrudeuse (1) de manière à modifier des propriétés rhéologiques de la matrice polymère,
- l'étape de placer un fluide dans des conditions
- 10 supercritiques et de l'injecter, pur ou mélangé avec un autre constituant, dans l'extrudeuse (1), notamment via une buse d'injection (11),
- l'étape d'introduire une substance active dans l'extrudeuse (1),
- 15 - l'étape de mélanger le fluide supercritique, la substance active et la matrice polymère,
- l'étape de détendre le mélange ainsi obtenu afin de lui conférer une structure microporeuse.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le

20 fluide supercritique utilisé est du dioxyde de carbone CO₂.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel la substance active utilisée est un principe actif pharmaceutique.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, dans

25 lequel la substance active et la matrice polymère sont introduites conjointement dans l'extrudeuse (1), notamment via une trémie (5).

5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel l'étape d'actionner l'extrudeuse (1) de manière à modifier des

30 propriétés rhéologiques de la matrice polymère comprend l'étape de disperser la substance active dans la matrice polymère.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, dans lequel la substance active et le fluide supercritique sont

introduits conjointement dans l'extrudeuse (1), notamment via la buse d'injection (11).

5 7. Procédé d'extrusion selon la revendication 6, dans lequel la substance active est dissoute ou dispersée dans le fluide supercritique, le mélange obtenu étant ensuite injecté dans l'extrudeuse (1).

8. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le fluide supercritique est dissous dans la substance active, le mélange obtenu étant ensuite injecté dans l'extrudeuse (1).

10 9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel la dissolution du fluide supercritique dans la substance active est réalisée dans un récipient autoclave, avant injection du mélange dans l'extrudeuse.

15 10. Procédé selon la revendication 6, dans lequel on réalise une émulsion de deux phases liquides, ces deux phases étant obtenues par dissolution réciproque de la substance active et du fluide supercritique l'un dans l'autre.

20 11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel l'obtention des deux phases liquides comprend l'étape d'alimenter en continu un récipient autoclave simultanément en fluide supercritique et en substance active.

25 12. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel on contrôle la porosité des dispersions solides obtenues, notamment leur taille et leur densité, en fonction des conditions opératoires.

13. Procédé selon la revendication 12, dans lequel les conditions opératoires permettant de contrôler la porosité des dispersions solides comprennent au moins l'un des paramètres suivants :

30 o température dans l'extrudeuse (1)
 o pression dans l'extrudeuse (1)
 o débit d'injection du fluide supercritique dans l'extrudeuse (1).

35 14. Matériau composite obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 à 13.

