

(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
7 octobre 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/084856 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K 9/00**

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000729

(22) Date de dépôt international : 24 mars 2004 (24.03.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/03568 24 mars 2003 (24.03.2003) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
ORALANCE PHARMA [FR/FR]; Incubateur Paris Biotech, 24 rue du Faubourg Saint Jacques, F-75014 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
IOUALALEN, Karim [FR/FR]; 8, avenue du Coustou, F-31650 Saint Orens de Gameville (FR). **RAYNAL, Rose, Anne [FR/FR]**; 8 avenue du Coustou, F-31650 Saint Orens de Gameville (FR).

(74) Mandataires : **BREESE, Pierre etc.**; Breesé-Majerowicz, 3 avenue de l'Opéra, F-75001 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (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, IT, LU, 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 abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL GALENICAL SYSTEM FOR ACTIVE TRANSPORT, METHOD FOR PREPARATION AND USE

(54) Titre : NOUVEAU SYSTEME GALENIQUE POUR LE TRANSPORT D'ACTIF, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION

(57) Abstract: The invention relates to a novel galenical system for taste masking, protecting an active substance, in particular in an acid medium, modulating releasing properties, masking mucous irritability and toxicity of certain active substances, for preparing aqueous forms which have a masked taste, are stable and pH independent. Said invention also relates, in particular to a galenical system which is embodied in the form of lipidic solid particles and strictly hydrophobic and devoid of water, surface active agents, emulsifiers, solvent traces and which is characterised in that it comprises at least one type of hydrophobic wax and at least one type of fatty non-neutralised acid.

(57) Abrégé : L'invention propose un nouveau système galénique permettant le masquage du goût, la protection du principe actif, particulièrement en milieu acide, la possibilité de modulation des propriétés de libération, le masquage des effets d'irritabilité muco-sale et de la toxicité de certains principes actifs, la préparation de formes aqueuses, à goût masqué, stables et pH indépendantes. Particulièrement, l'invention a pour objet un système galénique, sous forme de particules lipidiques solides, strictement hydrophobes ne contenant strictement pas d'eau, ni de tensioactifs, ni d'agents émulsionnans, ni de traces de solvants, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une cire hydrophobe et au moins un acide gras non neutralisé.

WO 2004/084856 A2

Nouveau système galénique pour le transport d'actif, procédé de préparation et utilisation.

La présente invention concerne un nouveau système galénique permettant la 5 protection d'un actif, particulièrement d'un médicament, contre sa dégradation lors du transit dans l'estomac lors d'une absorption par voie orale,

Le système galénique selon l'invention permet en outre le masquage du goût d'un actif éventuellement contenu dans le système galénique, la stabilisation dudit actif, la modulation des propriétés de libération dudit actif, le masquage des effets d'irritabilité 10 mucosale et la toxicité de certains principes actifs.

La voie d'administration thérapeutique la plus simple et la plus pratique reste la voie orale. En France, elle constitue 75 % des prises médicamenteuses (Pharmacie galénique, A. Le Hir – Editions Masson.). Les formes galéniques destinées à la voie orale se présentent essentiellement sous deux formes, liquides et sèches. Elles présentent 15 l'énorme avantage de ne pas nécessiter d'acte médical lors de la prise.

Le pH de l'estomac est compris entre 2 et 6. La nature acide du milieu stomacal peut entraîner la dégradation des actifs contenus dans les compositions ingérées, avant que ceux-ci n'atteignent l'intestin, où ils sont théoriquement absorbés au travers de la muqueuse intestinale pour passer dans la circulation. Un tel effet délétère du transit 20 stomacal peut aller à l'encontre de l'objectif recherché à savoir l'absorption par l'organisme dudit actif dans sa forme la plus efficace pour l'effet recherché. Cet inconvénient est d'autant plus fort que l'on s'adresse aux compositions pharmaceutiques.

Il existe donc un besoin de véhicule pour les actifs ingérés par la voie orale, capable d'assurer audit actif un transit stomacal au cours duquel ledit actif ne sera pas 25 dégradé. C'est un des buts de la présente invention.

D'autres problèmes sont bien connus avec les formes galéniques destinées à la voie orale, particulièrement les formes galéniques médicamenteuses. Un problème récurrent de ces formes galéniques est l'observance.

L'observance est un facteur capital dont dépend directement l'efficacité du 30 traitement thérapeutique. L'observance, on parle aussi de bon usage du médicament, est définie comme étant l'action de suivre un traitement médicamenteux conformément aux indications de la prescription : respect de la durée du traitement, du nombre et des horaires de prises. Pris à une dose ou une fréquence insuffisante, un médicament risque

d'être inactif ou peu efficace. Dans le cas d'affections transitoires, une mauvaise observance du traitement ne fait que reculer le moment de la guérison et entraîne des rechutes, parfois responsables de graves complications. Dans le cas de maladies chroniques, une mauvaise observance peut être responsable de dommages irréversibles.

5 Les principales difficultés rencontrées lors de l'administration orale varient en fonction de la présentation.

Pour les formes sèches, cachets, gélules, capsules, les inconvénients sont la déglutition et le goût. Certaines populations comme les personnes âgées, les enfants, certaines personnes présentant des troubles mentaux, doivent s'orienter vers la forme
10 liquide.

Pour les formes liquides, la prise est très facile, mais cette forme se heurte toujours à un problème non résolu de masquage du goût et d'instabilité de nombreux principes actifs en phase aqueuse.

C'est également un des objectif de la présente invention que de proposer un
15 système galénique permettant un masquage du goût efficace.

Enfin, quelle que soit la forme, il existe également des problèmes d'irritabilité, de toxicité mucosale et de gastro-toxicité, rencontrés lors de la prise de certains actifs, particulièrement de médicaments comme les anti-inflammatoires.

C'est aussi un des but de la présente invention que de proposer un système
20 galénique permettant une libération retardée d'un actif, particulièrement afin que celui-ci ne soit pas libéré dans l'estomac lors de l'ingestion. Cette propriété passe par l'obtention d'un système galénique stable en milieu acide, c'est-à-dire résistant à un pH acide.

Comme le rappelle le document PCT/US99/27981, page2 ligne 4, les méthodes utilisées pour minimiser le mauvais goût sont variées, addition d'édulcorants, addition
25 d'arômes, formulation effervescente et technologies d'enrobage. Seules les techniques d'enrobage tentent de masquer le goût alors que les autres approches essaient d'augmenter l'appétence de la préparation. Ces techniques d'enrobage ont aussi été retenues pour empêcher la libération des actifs gastrotoxique, dans l'estomac.

Les techniques d'enrobage consistent à mettre en place une couche de composés
30 isolants, de polymères ou de mélanges, autour du principe actif pour l'isoler du milieu externe. De nombreux composés polymériques, naturels ou de synthèse ont été utilisés pour la constitution de cette couche externe. On distingue principalement les dérivés de cellulose comme l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), l'éthylcellulose, les

carboxyméthylcelluloses, l'hydroxypropylméthylcellulose phtalate ou les mélanges de ces produits. Cette technique a donné des résultats intéressants pour la modulation de la vitesse de libération et pour la gastroprotection, mais l'homme de l'art sait que le masquage du goût n'est pas satisfaisant et la formulation dans l'eau reste instable dans le temps, ce qui est incompatible avec la préparation de formes aqueuses comme les sirops et les suspensions.

D'autres polymères ont été utilisés comme les dérivés de polyacrylates, les polymères amonio-méthacrylate ou le méthacrylate proposés par la société RÖHM, tel que décrit dans le document FR 2795962 et WO 98/47493. De nombreux travaux ont été réalisés avec l'amidon et surtout les polycarbophiles et Carbopol comme décrit dans le brevet WO 02/092106.

Ces techniques d'enrobage sont bien connues de l'homme de l'art. On peut distinguer les procédés d'enrobage physiques, basés sur la pulvérisation de la solution d'enrobage dans une turbine ou dans un lit fluidisé comme décrit dans les brevets WO 00/30617 et WO 02/092106 d'une part, et l'enrobage physicochimique basé sur la coacervation ou séparation de phases comme décrit dans le brevet US 3341416 d'autre part. Toutes ces techniques conduisent à la mise en place d'une ou plusieurs couches polymériques externes, recouvrant une particule centrale composée du principe actif pur ou d'un mélange sous forme de granulés de principe actif avec d'autres matériaux supports comme décrit dans le document EP1194125 de la société Prographarm.

Nous avons vu qu'il n'était pas possible de masquer le goût tout en conservant les propriétés d'absorption de la molécule initiale.

La libération immédiate au niveau du tube digestif, est conditionnée par l'utilisation de polymère pH dépendant très sensible au pH supérieur à 7 de la cavité buccale ou de l'estomac, ce qui implique l'addition d'acide à la formulation finale.

Ces technologies d'enrobage présentent un certain nombre d'inconvénients :

- la gastroprotection n'est pas totale
- le masquage du goût n'est pas total et dans le cas de composés à forte amertume, le goût est encore trop désagréable
- les cinétiques de libération sont modifiées
- les particules d'enrobage ont une taille de quelques centaines de microns, et sont perceptibles lors de l'absorption. Dans ce cas leur rupture peut entraîner un mauvais goût.

- les procédés d'enrobage sont complexes, comportent de nombreuses étapes et ont un coût élevé.

Ces technologies ne sont pas compatibles avec la préparation de sirops stables à long terme

5 Ces technologies ne sont donc pas encore pleinement satisfaisantes.

De façon totalement surprenante et inattendue, les inventeurs ont montré que l'addition d'acides gras non neutralisés aux compositions des particules lipidiques solides, préparées suivant le procédé décrit dans le brevet WO 99/65448, pouvant contenir un principe actif, permet d'obtenir des particules hydrophobes stables dans 10 l'estomac et qui se libèrent uniquement dans le tube digestif, autorisant ainsi une gastroprotection et un masquage total du goût sans modifier les propriétés de libération de l'actif.

Ainsi la présente invention propose un nouveau système galénique permettant :

- la gastroprotection,
- 15 le masquage du goût,
- la protection du principe actif, particulièrement en milieu acide,
- la possibilité de modulation des propriétés de libération,
- le masquage des effets d'irritabilité mucosale et de la toxicité de certains principes actifs,
- 20 la préparation de formes aqueuses, à goût masqué, stables et pH indépendantes.

Le système galénique selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est constitué par un mélange de composés hydrophobes insolubles dans l'eau, en ce qu'il est sous forme solide à température ambiante et qu'il est totalement dépourvu de composés tensioactifs, 25 de résidus de solvant et d'eau pouvant être à l'origine de réactions d'hydrolyse ou d'oxydation d'un actif qu'il pourrait contenir. Ce système galénique a la capacité d'incorporer des composés de nature hydrophile, hydrophobe ou minérale.

Ainsi, l'invention a pour objet un système galénique, sous forme de particules lipidiques solides, strictement hydrophobe, ne contenant strictement pas d'eau ni de 30 tensioactifs, ni d'agents émulsionnants ni de traces de solvants, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une cire hydrophobe et au moins un acide gras non neutralisé.

Par la suite dans le texte, les expressions "système galénique", "particule lipidique", voire encore "gouttelette" ou "gouttelette lipidique" s'entendront comme ayant la même signification.

Selon une forme particulière de l'invention, le système galénique est en outre
5 dépourvu de talc.

Selon encore une autre forme particulière de l'invention, les particules lipidiques sont solides à une température pouvant aller jusqu'à 45°C, préférentiellement jusqu'à 37,5°C.

Selon une autre forme particulière de l'invention, les particules lipidiques sont
10 sous une forme sphérique.

Par cire hydrophobe selon l'invention, on entend que le système galénique peut être constitué d'une ou plusieurs cires, végétales, animales ou minérales, ou d'un mélange d'une ou plusieurs cires et d'au moins une huile non amphiphile

Le système galénique peut en outre comprendre au moins un composé
15 hydrophobe permettant d'ajuster le point de fusion et les propriétés physicochimiques comme la dureté. On peut citer à titre d'exemple de composé hydrophobe, la cire d'abeille ou encore l'huile de palme...

Il convient de choisir une composition appropriée, compatible en termes de toxicité, de biocompatibilité, de non immunogénicité et de biodégradabilité avec
20 l'absorption par voie orale ou, tout autre mode d'administration. Dans ce cas, les composants seront choisis parmi les composants déjà utilisés pour l'administration par voie orale, tels que ceux définis dans la liste GRAS éditée par la Food and Drug Administration, et de telle sorte que les particules formées conservent leurs propriétés d'incorporation, de masquage de goût et de stabilisation des composants actifs.

Ainsi selon l'invention, la cire peut être choisie parmi toute cire connue compatible avec les exigences de l'invention. La cire peut en particulier être choisie parmi

- les triglycérides et dérivés
- l'huile de palme
- 30 - la cire de Carnauba
- la cire de Candellila
- la cire d'Alfa
- le beurre de cacao

- l'ozokérite
- les cires végétales comme la cire d'olivier, la cire de riz, la cire de jojoba hydrogénée ou les cires absolues de fleurs
- les cires d'abeilles et cires d'abeilles modifiées.

5 Le selon une forme particulière de l'invention, la cire peut être un mélange de cires.

Selon l'invention, il est possible d'utiliser une cire ou un mélange de cires, dont le point de fusion peut être compris entre 15°C et 75°C, préférentiellement entre 30°C et 45°C.

10 Selon l'invention, la cire peut être en une quantité comprise entre 0,5% et 99%, préférentiellement entre et 1% et 50%

Selon l'invention, l'acide gras non neutralisé peut être tout acide gras non neutralisé compatible avec les exigences de l'invention. L'acide gras non neutralisé peut être choisi parmi les acides gras à chaînes linéaires ayant un nombre d'atomes de carbone 15 compris entre 4 et 18, tels que par exemple l'acide myristique, l'acide laurique, l'acide palmitique ou encore l'acide oléique.

Selon une forme particulière de l'invention, l'acide gras non neutralisé peut être constitué d'un mélange d'acides gras non neutralisé

20 Selon l'invention, l'acide gras non neutralisé peut être utilisé à un taux d'acides gras compris entre 0,5% et 75% en masse et préférentiellement entre 1% et 30%.

Le système galénique selon l'invention peut en outre contenir des additifs huileux, pâteux ou solides, des ingrédients actifs liposolubles ou hydrosolubles.

Il est possible d'utiliser d'autres composés, comme les alcools gras de haut poids moléculaire, les acides gras préférentiellement linéaires et saturés pairs ayant de 12 à 30 25 atomes de carbone, les esters d'acides et d'alcools à haut poids moléculaire notamment les esters des acides linéaires et saturés pairs ayant de 4 à 20 atomes de carbone et des alcools linéaires et saturés pairs ayant de 14 à 32 atomes de carbone. Dans tous les cas le mélange obtenu doit être caractérisé par un point de fusion final compris entre 15°C et 75°C, par l'absence de composés tensioactifs, par un comportement hydrophobe et une 30 non mouillabilité par l'eau. Outre les cires mentionnées ci-dessus, la composition selon l'invention peut contenir une huile ou un mélange choisis parmi :

- les huiles de silicones hydrophobes de viscosité comprise entre 5 et 9000 centistockes, les cyclométhicones,

- les huiles organofluorées lipophiles,
- le perhydrosqualène.

D'autres composés huileux comme l'alcool oléique, la lanoline, l'huile de tournesol, l'huile de palme, l'huile d'olive, les acides gras et alcools gras peuvent être utilisés, mais le mélange huileux obtenu doit être caractérisé par un comportement hydrophobe, une absence de miscibilité avec l'eau et un point de fusion compris entre 5 15°C et 75°C, préférentiellement compris entre 30°C et 45°C.

Il est en outre possible pour ajuster la consistance, d'introduire dans la composition des argiles ou leurs dispersions huileuses, des gommes de silicones 10 phénylées, des amidons, des structurants des corps gras.

On peut ajouter à la matrice hydrophobe du système galénique, un certain nombre de composés comme des charges minérales permettant de moduler la densité et la plasticité. Parmi les composés minéraux, on choisira de façon avantageuse le talc, le kaolin.

15 Les particules lipidiques selon l'invention peuvent avoir une taille comprise entre 0,5 microns et 1500 microns, préférentiellement entre 10 microns et 250 microns.

Les particules lipidiques selon l'invention présentent l'avantage de permettre la libération retardée d'un actif qu'elles pourraient contenir, une très grande stabilité à pH acide, particulièrement en formulation aqueuse acide, permettant ainsi la protection de 20 l'actif lorsqu'elles sont en contact avec un milieu présentant un pH acide comme par exemple le milieu gastrique, et un masquage total du goût.

L'invention a encore pour objet un système galénique selon l'invention comprenant en outre un actif.

Dans cette description, le terme actif est utilisé pour désigner n'importe quelle 25 substance utilisable en cosmétique, en pharmacie, en biotechnologie, dans le domaine vétérinaire ou encore en alimentation. Particulièrement selon l'invention, l'actif peut être une substance thérapeutique active pouvant être avantageusement administré à l'homme ou aux autres animaux pour diagnostiquer, soigner, réduire, traiter ou prévenir la maladie.

Selon l'invention, l'actif peut être tout composé de nature hydrophile, hydrophobe 30 ou minérale.

Selon l'invention, l'actif peut être dissous ou dispersés dans le système galénique. Bien entendu selon l'invention, l'actif peut être un mélange d'actifs.

L'actif peut être choisi parmi des huiles essentielles, des arômes, des pigments, des charges, des colorants, des enzymes et coenzymes et d'autres substances actives.

Parmi les actifs pouvant être incorporés dans le système galénique selon l'invention, on peut citer les vitamines ou provitamines A, B, C, D, E, PP et leurs esters, 5 les caroténoïdes, les substances anti-radicalaires, les hydroxyacides, les antiseptiques, les molécules agissant sur la pigmentation, sur l'inflammation, les extraits biologiques.

L'actif peut aussi être choisi parmi des conservateurs, des antioxydants, des colorants et pigments, des cellules et organites cellulaires ou encore des composants pharmaceutiques destinés à traiter des pathologies, particulièrement des pathologies 10 cutanées ou mucosales.

A titre d'exemple d'actif thérapeutique pouvant être incorporé dans le système galénique selon l'invention, on peut citer les antibiotiques, les antifongiques, les antiparasitaires, les antipaludéens, les adsorbants, les hormones et dérivés, la nicotine, les antihistaminiques, les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, les agents 15 antiallergiques, les antalgiques, les anesthésiques locaux, les antiviraux, les anticorps et molécules agissant sur le système immunitaire, les cytostatiques et anticancéreux, les antalgiques, les hypolipémiants, les vasodilatateurs, les vasoconstricteurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la phosphodiésterase, les dérivés nitrés et antiangoreux, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les antidiurétiques et 20 diurétiques, les bronchodilatateurs, les opiacés et dérivés, les barbituriques, les benzodiazépines, les molécules agissant sur le système nerveux central, les acides nucléiques, les peptides, les composés anthracéniques, l'huile de paraffine, le polyéthylène glycol, les sels minéraux, les antispasmodiques, les antisécrétaires gastriques, les pansements gastriques argiles et polyvinylpyrrolidone, l'amidon. Cette 25 liste exhaustive n'est en aucun cas limitative.

Selon l'invention, les particules lipidiques comprenant en outre un actif, ont une température de fusion, après incorporation du principe actif, comprise entre 15°C et 75 °C, préférentiellement compris entre 30 et 45°C.

La capacité de chargement des particules en actif peut s'étendre de 0,02 % à 75 % 30 par rapport au poids de particules, particulièrement de 5% à 50%.

L'homme de l'art sait que lorsqu'on effectue l'incorporation de ces actifs dans le système galénique, il convient de choisir une composition lipidique appropriée de telle sorte que les particules soient solides à la température d'utilisation avec une taille

comprise de préférence entre 0,5 microns et 1500 microns et de préférence entre 0,5 microns et 100 microns, permettent d'obtenir un masquage total du goût sans modifier les propriétés de libération et en présentant une très grande stabilité en formulation aqueuse même à pH élevé. En outre, il est nécessaire que le procédé de préparation dudit système galénique comprenant en outre un actif puisse être mis en œuvre.

Selon l'invention, le système galénique comprenant en outre un actif peut être préparé suivant le procédé décrit dans le brevet WO 99/65448.

Selon ce mode de réalisation du procédé, les particules sont obtenues par mélange à chauffage modéré. Plus précisément ces compositions sont obtenues par un procédé caractérisé par le fait que l'on mélange à la température de fusion de la cire, la cire et l'huile jusqu'à obtenir un mélange caractérisé par une température de fusion inférieure à la température de fusion de la cire. Le rapport initial entre la cire et l'huile peut être modulé pour que la température de fusion du mélange final soit inférieure à la température de dégradation du composé à incorporer, le plus sensible à la chaleur. Le mélange final doit être solide à température d'utilisation et doit présenter dans une de ces 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 9999 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10099 10100 10101 10102 10103 10104 10105 10106 10107 10108 10109 10110 10111 10112 10113 10114 10115 10116 10117 10118 10119 10120 10121 10122 10123 10124 10125 10126 10127 10128 10129 10130 10131 10132 10133 10134 10135 10136 10137 10138 10139 10140 10141 10142 10143 10144 10145 10146 10147 10148 10149 10150 10151 10152 10153 10154 10155 10156 10157 10158 10159 10160 10161 10162 10163 10164 10165 10166 10167 10168 10169 10170 10171 10172 10173 10174 10175 10176 10177 10178 10179 10180 10181 10182 10183 10184 10185 10186 10187 10188 10189 10190 10191 10192 10193 10194 10195 10196 10197 10198 10199 10199 10200 10201 10202 10203 10204 10205 10206 10207 10208 10209 10210 10211 10212 10213 10214 10215 10216 10217

mélange est réalisé à chaud à 2°C ou 3°C au-dessus du point de fusion du composé présentant le point de fusion le plus élevé. L'homme de l'art sait qu'il est nécessaire d'appliquer un mode d'agitation approprié à la dispersion de tous les composants.

Puis dans une deuxième étape on forme des gouttelettes lipidiques comprenant 5 l'actif en dispersant le mélange obtenu à la première étape dans un gel préparé avec un agent gélifiant, rhéofluidifiant et non tensioactif, avec lequel ledit mélange est non miscible, préalablement porté à la même température, et de concentration en agent gélifiant comprise entre 0,1 g/l et 30 g/l, préférentiellement comprise entre 0,2 g/l et 20 g/l suffisamment élevée pour figer la dispersion. .

10 Il peut être préférable d'injecter la composition au sein du gel, par exemple par un orifice situé à la base d'un réacteur. L'agitation qui doit être maintenue tout au long de l'injection a pour caractéristique de présenter une pale équipée d'une ancre, destinée à disperser la composition et une deuxième pale axiale équipée d'une hélice tripale destinée à former les gouttelettes de dispersion de taille souhaitée. Cette dernière étape 15 est extrêmement rapide puisque les gouttelettes sont obtenues au fur et à mesure de l'injection de la composition. L'agitation n'a pas besoin d'être maintenue après la fin de l'injection, car les gouttelettes sont figées dans le gel.

Dans une troisième étape du procédé, dès la fin de l'injection, les gouttelettes sont refroidies immédiatement, sous la température de solidification du mélange, puis lavées.

20 La phase de lavage est très importante car elle permet de ne pas avoir de résidus à la surface des particules, qui pourraient générer un goût désagréable.

Ainsi, quelle que soit la forme de mise en œuvre du procédé de l'invention, le lavage des particules peut être réalisé en utilisant un mélange de lavage constitué d'eau et d'éthanol en une proportion comprise entre 0 % et 25% d'éthanol.

25 Enfin dans une quatrième étape, les particules lavées sont ensuite récupérées par tamisage puis séchées. Les particules obtenues présentent une grande homogénéité de taille et peuvent être manipulées industriellement sans précaution particulière.

L'homme de l'art sait qu'on peut aussi utiliser d'autres modes de dispersion comme la sonication ou les mélangeurs statiques.

30 Le procédé selon l'invention est donc rapide et ne nécessite pas d'étape d'agitation longue et délicate. Il permet d'incorporer l'actif au système galénique dès la première étape du mélange des différents ingrédients de la composition.

Parmi les agents gélifiants rhéofluidifiants et non tensioactifs appropriés pour la formation du gel utilisé comme milieu de dispersion selon le procédé, on peut citer les polymères carboxyvinyliques tels que les polymères polyacryliques non modifiés par des groupements hydrophobes ou surfactants, les carraghénanes, les épaississants et gélifiants polysaccharidiques comme les xanthanes, les gommes de guar et de caroube, les alginates, les dérivés de cellulose, les pectines, l'agar, ou un mélange de ceux-ci.

Les particules lipidiques comprenant un actif peuvent être incorporées dans toute composition, particulièrement dans toute composition, cosmétique, pharmaceutique, vétérinaire ou alimentaire.

Ainsi l'invention a aussi pour objet une composition comprenant au moins une particule lipidique contenant un actif.

La composition selon l'invention, peut en outre comprendre tout additif visant à modifier l'aspect ou la rhéologie. Par exemple, à la poudre sèche de particules, on peut ajouter des agents lubrifiants qui améliorent la fluidité des particules comme le talc, les amidons, les poudres de silice, les agents antistatiques. Bien entendu la composition selon l'invention peut être sous la forme de toute formulation galénique adéquate. Dans une mise en forme avantageuse de réalisation, les particules de l'invention sont mises en œuvre au sein de suspensions aqueuses, sirops et sachets. Enfin les particules peuvent être mises en œuvre au sein de formulations galéniques classiques du type capsules, gélules, granulés, poudres orales, poudres dispersibles, comprimés, comprimés hydrodispersibles et orodispersibles.

Selon un autre aspect de l'invention, les compositions peuvent être utilisées pour l'administration par voie injectable et en particulier pour la préparation de formes à libération prolongée. Dans ce cas, les particules lipidiques selon l'invention, sont préparées pour avoir une taille comprise préférentiellement entre 0,5 µm et 5 µm. Il est préférable de les tamiser pour obtenir une distribution de taille conforme avec le mode d'administration. Leur composition cireuse est choisie pour être conforme avec les nécessités de la voie injectable. Cette forme galénique permet d'éliminer les problèmes de toxicité rencontrés par les particules polymériques obtenues avec les procédés de polymérisation en émulsion, liés à l'utilisation des solvants et des composés tensioactifs.

Les particules selon l'invention permettent d'obtenir des taux de chargement en principe actif compris entre 0,10 et 2 grammes/gramme de matrice cireuse. L'homme de l'art sait que les technologies d'encapsulation ne permettent pas d'atteindre ces taux.

Enfin la dégradation des particules n'entraîne pas de réaction inflammatoire comme on peut le rencontrer avec les particules injectables à base de polymère de polylactique-glycolique.

Les exemples qui suivent ne sont pas limitatifs, ils servent seulement à illustrer 5 l'invention. Pour certains des exemples suivants, les tests de masquage de goût ont été réalisés auprès d'un échantillon de 10 individus. Les résultats sont exprimés selon l'échelle suivante :

- 1 : le goût du principe actif n'est pas détecté
- 2 : le goût du principe actif est légèrement perçu
- 10 - 3 : le goût du principe actif est détecté
- 4 : le goût du principe actif est encore acceptable
- 5 : le goût du principe actif n'est pas acceptable

Exemple 1 : Particules contenant de l'érythromycine

15 Exemple donné pour la fabrication de 120 g de particules contenant de l'érythromycine :

Composition :

- Huile de palme	80 g
- Acide oléique	5 g
20 - Acide stéarique	4 g
- Trilaurine	1 g
- Erythromycine	30 g

soit 120 g de particules sèches contiennent 30 g d'érythromycine

Mode opératoire :

25 Dans un récipient thermostaté, on porte le composé de plus haut point de fusion, 2°C au-dessus de sa température de fusion, puis on ajoute progressivement les différents composés du point de fusion le plus élevé au moins élevé. La température du mélange est progressivement abaissée pour être maintenue 2°C à 3°C au-dessus de la température de fusion du nouveau mélange obtenu. On ajoute en dernier l'érythromycine. La dispersion 30 de ces composants, dans la phase lipidique, est réalisée à l'aide d'un système d'agitation équipé d'un mobile en forme d'ancre à une vitesse de 200 tours/min. Lorsque le mélange est homogène, il est ajouté à 600 ml de gel aqueux à 0,2 % de carbopol Ultrez 10, neutralisé à pH 6,5 avec de la soude, préalablement porté à la même température que le

mélange lipidique et contenu dans un réacteur équipé d'un système d'agitation à hélice tripale. Pendant l'addition de la composition, la vitesse d'agitation de l'hélice tripale est de 110 tours/min. L'agitation est maintenue pendant 30 secondes après la fin de l'addition de la composition, puis stoppée. La dispersion est alors refroidie à 15°C. Les 5 particules sont récupérées par, puis lavées à l'eau distillée, puis par un mélange d'eau distillée à 15% d'éthanol, puis récupérées et séchées. Les particules ainsi obtenues ont une taille moyenne de 62 microns. Ces particules sont totalement dépourvues d'actif à leur surface.

Sur les particules, après extraction, on réalise un dosage de l'érythromycine par 10 HPLC. On obtient 29,3 g d'érythromycine pour 100 g de matrice

Il est bien connu que les compositions contenant de l'érythromycine présentent un goût prononcé. Le test de masquage de goût réalisé sur les particules obtenues ne donne aucune détection du principe actif.

Exemple 2 : Préparation d'un sirop contenant des particules chargées en 15 érythromycine

Avec un sirop de saccharose pharmaceutique, distribué par la société Cooper, dénommé Sirop Simple de composition :

- Saccharose	86,50 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle sodique	0,15 g
- Parahydroxybenzoate de propyle sodique	0,03 g
- Eau purifiée	qsp 100 ml

A 250 ml de sirop, à température ambiante, on incorpore 20 g de particules chargées en érythromycine, obtenues selon l'exemple 1, ce qui correspond à 5,86 g d'érythromycine. Le test de goût réalisé sur le sirop ne donne aucune détection du 25 principe actif.

Exemple 3 : Préparation d'une poudre pour la voie orale hydrodispersible, contenant des particules chargées en érythromycine

Dans un mélangeur à poudre, on place :

- Particules selon l'exemple 1	100 g
- Arôme	7 g
- Aspartame	3 g
- Gomme de xanthane	1 g

Après mélange, la poudre est répartie en sachet unitaire de 2,24 g contenant 500 mg d'érythromycine. La reprise par 50 ml d'eau permet de reconstituer une dispersion aqueuse de l'antibiotique. Le test de goût réalisé sur la dispersion ne donne aucune détection du principe actif.

5 Exemple 4 : Particules contenant du paracétamol

Exemple donné pour la fabrication de 100 g de particules permettant de diminuer la gastrotoxicité du paracétamol :

Composition :

- Huile de palme	49,0 g
- Acide oléique	20,0 g
- Acide stéarique	4,5 g
- Acide caprique	1,0 g
- Acide bénénique	0,5 g
- Paracétamol	25 g

15 Le mode opératoire est identique à celui décrit dans l'exemple 1.

Le test de masquage de goût réalisé sur les particules ne donne aucune détection du principe actif.

Exemple 5 : Particules contenant de l'oxytétracycline

Exemple donné pour la préparation de 100 g particules injectables à libération contrôlée contenant de l'oxytétracycline :

Composition :

- Trilaurine	39 g
- Tricaprine	32 g
- Acide oléique	3 g
- Acide stéarique	1 g
- Oxytétracycline	25 g

Comme indiqué à l'exemple 1, les particules sont obtenues par la dispersion de la phase lipidique dans la phase aqueuse gélifiée sous agitation. La concentration en carbopol de la phase aqueuse est de 0,05 %. Pour diminuer la taille moyenne des particules à 1 µm, l'agitation est réalisée à l'aide d'une tige à turboagitation axiale, à une vitesse de 300 tours/min. L'agitation est maintenue pendant 60 secondes après la fin de l'addition de la composition, puis stoppée. La dispersion est alors refroidie à 15°C. Les particules sont récupérées par tamisage, puis lavées à l'eau distillée, puis par un mélange

d'eau distillée à 15% d'éthanol, puis récupérées et séchées. Les particules ainsi obtenues ont une taille moyenne de 1,2 microns.

REVENDICATIONS

- 1) Système galénique, sous forme de particules lipidiques solides, strictement hydrophobe, ne contenant strictement pas d'eau, ni de tensioactifs, ni d'agents émulsionnants, ni de traces de solvants, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une cire hydrophobe et au moins un acide gras non neutralisé.
- 2) Système galénique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est solide à une température pouvant aller jusqu'à 45°C, préférentiellement jusqu'à 37,5°C.
- 3) Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que les particules lipidiques sont sous une forme sphérique.
- 4) Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la cire hydrophobe est une cire végétale, animale ou minérale, ou un mélange d'au moins une cire et d'au moins une huile non amphiphile.
- 5) Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la cire est en une quantité comprise entre 0,5% et 99%, préférentiellement entre 1% et 55%.
- 6) Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins un composé hydrophobe.
- 7) Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la cire à point de fusion peut être compris entre 15°C et 75°C, préférentiellement entre 30°C et 45°C.
- 8) Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la cire est choisie parmi les triglycérides et dérivés, l'huile de palme, la cire de Carnauba, la cire de Candellila, la cire d'Alfa, le beurre de cacao, l'ozokérite, les cires végétales comme la cire d'olivier, la cire de riz, la cire de jojoba hydrogénée ou les cires absolues de fleurs, les cires d'abeilles ou les cires d'abeilles modifiées.
- 9) Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'acide gras non neutralisé est choisi parmi les acides gras à chaînes linéaires ayant un nombre d'atome de carbone compris entre 4 et 18, tels

que par exemple l'acide myristique, l'acide laurique, l'acide palmitique ou encore l'acide oléique.

5 10) Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'acide gras est un taux d'acides gras compris entre 0,5% et 75% en masse et préférentiellement entre 1% et 30%

10 11) Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme de particules lipidique ayant une taille comprise entre 0,5 microns et 1500 microns, préférentiellement entre 10 microns et 250 microns.

15 12) Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un actif.

13) Système galénique selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il a une température de fusion, après incorporation du principe actif, comprise entre 15°C et 75°C, préférentiellement compris entre 30°C et 45°C.

15 14) Système galénique selon l'une quelconque des revendications 12 ou 13, caractérisé en ce que capacité de chargement des particules en actif peut s'étendre de 0,02 % à 75 % par rapport au poids de particules, particulièrement de 5% à 50%.

20 15) Procédé de préparation du système galénique selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que

- dans une première étape, on mélange la cire et l'acide gras non neutralisé, sous agitation, à chaud à 2°C ou 3°C au-dessus du point de fusion du composé présentant le point de fusion le plus élevé,

25 - dans une deuxième étape, on forme des gouttelettes lipidiques comprenant l'actif en dispersant le mélange obtenu à la première étape dans un gel avec lequel ledit mélange est non-miscible, préalablement porté à la même température que le mélange obtenu à la première étape, et de concentration en agent gélifiant comprise entre 0,1 g/l et 30 g/l, de préférence entre 0,2 g/l et 20 g/l

- dans une troisième étape, dès la fin de l'injection, les gouttelettes sont refroidies immédiatement sous la température de solidification du mélange, puis lavées avec de l'eau, pouvant éventuellement contenir de l'éthanol.

30 - dans une quatrième étape, les particules lavées sont récupérées par tamisage puis séchées.

16) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que dans le mélange de lavage, l'éthanol est en une proportion comprise entre 0% et 25% , préférentiellement entre 1% et 10%.

5 17) Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 ou 16, le gel est préparé avec un agent gélifiant, rhéofluidifiant et non tensioactif, choisi parmi les polymères carboxyvinyliques tels que les polymères polyacryliques non modifiés par des groupements hydrophobes ou tensioactifs, les carraghénanes, les épaississants et gélifiants polysaccharidiques comme les xanthanes, les gommes de guar et de caroube, les alginates, les dérivés de cellulose, les pectines, l'agar, 10 ou un mélange de ceux-ci.

18) Composition comprenant au moins un système galénique contenant un actif. Tel que décrit dans l'une quelconque des revendications 12 à 14.

15 19) Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce qu'elle est une composition cosmétique, pharmaceutique, vétérinaire ou alimentaire.

20) Composition selon l'une quelconque des revendications 18 ou 19, destinée à être utilisée pour une administration par voie orale ou par injection.