

(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
31 décembre 2014 (31.12.2014)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2014/207162 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2014/063620
- (22) Date de dépôt international :
26 juin 2014 (26.06.2014)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1356231 27 juin 2013 (27.06.2013) FR
- (71) Déposant : ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX
DE PARIS [FR/FR]; Carré Historique, Bâtiment Lugol, 1,
Avenue Claude Vellefaux, F-75475 PARIS Cedex 10 (FR).
- (72) Inventeurs : BOUDY, Vincent; 41, rue Jenner, F-75013
Paris (FR). DE LONLAY DEBENEY, Pascale; 27, rue
Mademoiselle, F-78000 Versailles (FR). GRAFF DE FA-
GET, Sandrine; 6, place du Maréchal Leclerc, F-78170 La
Celle Saint Cloud (FR). HUSSON OLLAGNIER, Ma-
rie-Caroline; 5, Place Jussieu, F-75005 Paris (FR).
- (74) Mandataire : MAROLLE, Patrick; Technopôle Atalante,
16B rue de Jouanet, F-35703 Rennes Cedex 7 (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues (règle 48.2.h))

(54) Title : PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN THE FORM OF GRANULES FOR TREATING METABOLIC DISOR-
DERS IN CHILDREN

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOUS FORME DE GRANULES POUR LE TRAITEMENT DE DE-
SORDRES METABOLIQUES CHEZ L'ENFANT

(57) Abstract : The present invention relates to a pharmaceutical composition for pediatric use and having controlled release, for
treating metabolic disorders involving urea in children, said composition being in the form of granules behaving like a pseudofluid,
said granules including a core consisting of sucrose, cellulose or isomalt particles, and of at least one active ingredient, said active
ingredient having a water solubility of 200 g/L to 630g/L of water, and at least one coating agent covering said core, the mean dia-
meter of the microgranules being 0.1 mm to 1.2 mm and the granules having an angle of repose of less than 30°.

(57) Abrégé : Composition pharmaceutique à usage pédiatrique et à libération contrôlée, pour le traitement des troubles métabo-
liques de l'urée chez l'enfant, ladite composition se présentant sous la forme de granules se comportant comme un pseudo-fluide, les-
dits granules comprenant un cœur constitué en particule de saccharose, de cellulose ou d'isomalt, et d'au moins un principe actif, le-
dit principe actif présentant une solubilité dans l'eau comprise entre 200 g/L et 630g/L d'eau, et au moins un agent d'enrobage recou-
vrant ledit cœur, le diamètre moyen des micro-granules étant compris entre 0,1 mm et 1,2 mm et les granules présentant un angle de
repos inférieur à 30°.



WO 2014/207162 A1

Composition pharmaceutique sous forme de granules pour le traitement de désordres métaboliques chez l'enfant.

1. Domaine de l'invention

5 Le domaine de l'invention est celui de la formulation pharmaceutique.

Plus précisément, l'invention concerne une composition pharmaceutique à usage pédiatrique pour le traitement de désordres métaboliques, la composition étant formulée sous forme de granules permettant la libération contrôlée du principe actif et dont l'écoulement permet une production et une distribution facilitées.

10

2. Art antérieur

Le cycle de l'urée (voir figure 1) est la voie métabolique permettant d'éliminer la surcharge azotée de l'organisme. Plus précisément, l'ammoniaque est transformée en urée par une succession de réactions faisant intervenir au total six enzymes dont trois enzymes mitochondriales (N-acétylglutamate synthétase NAGS ; carbamylphosphate synthétase 1 CPS 1 ; ornithine transcarbamylase OTC) et trois enzymes cytosoliques (argininosuccinate synthétase ASS ; argininosuccinate lyase ASL ; arginase).

Les troubles du cycle de l'urée peuvent être d'origine acquise, par exemple en conséquence d'un traitement anti-épileptique au valproate. Ils sont le plus souvent d'origine héréditaire : absence de synthèse, synthèse insuffisante ou synthèse sous une forme non fonctionnelle d'une des six enzymes du cycle de l'urée. Mais quelque soit leur cause, ces troubles conduisent invariablement à une accumulation d'ammonium dans le sang ou hyperammoniémie. Les conséquences de l'hyperammoniémie sont variées et peuvent être graves : troubles neurologiques (retard mental, encéphalopathie, coma) et psychiatriques, atteinte hépatique (cytolyse hépatique, insuffisance hépatique, syndrome de Reye), pouvant conduire au décès du patient.

Un des principaux traitements permettant de limiter la concentration d'ammonium dans le sang est l'administration de benzoate de sodium ($\text{NaC}_7\text{H}_5\text{O}_2$), éventuellement associé au phénylbutyrate de sodium. Le benzoate de sodium élimine l'azote excédentaire en court-circuitant le cycle de l'urée, par l'utilisation de voies métaboliques latentes (systèmes d'acylation et d'acétylation: l'acylation de la glycine au benzoate produit de l'acide hippurique qui est excrété dans les urines). L'apport de phénylbutyrate permet aussi, après acylation de la glutamine, une excrétion azotée sous forme de phénylacétylglutamine.

L'utilisation de benzoate de sodium permet l'épuration d'un atome d'azote (provenant de la glycine) par molécule d'hippurate excrétée alors que l'utilisation de phénylbutyrate permet l'épuration de deux atomes d'azote (provenant de la glutamine) par molécule de phénylacétylglutamine excrétée.

5 Actuellement, le benzoate de sodium est conditionné sous forme de grosses gélules. Ces gélules, en raison de leur volume, sont difficiles à avaler pour les enfants. Pour contourner ce problème, l'équipe soignante de pédiatrie, de même que les parents à domicile, ouvrent les gélules et dissolvent le benzoate de sodium qu'elles contiennent dans de l'eau ou un jus de fruits pour le faire boire aux jeunes patients. Toutefois, le benzoate de sodium étant très amer, les enfants rechignent à avaler cette solution.

10 En outre, la posologie du traitement doit naturellement être adaptée au poids du patient et à la sévérité de ses symptômes. Plus précisément, la dose administrée au patient dépend de nombreux facteurs tels que son poids, l'amoniémie et la sévérité des symptômes de la pathologie. Par conséquent, chaque patient bénéficie d'un régime posologique qui lui est propre. Or, le dosage des gélules est standard et ne correspond donc pas nécessairement à la dose qu'il convient d'administrer à tous les patients. Le traitement actuel n'est donc pas compatible avec la contrainte d'adaptation posologique.

Par ailleurs, le benzoate de sodium n'est pas le seul traitement que les patients doivent prendre. En effet, il est fréquent d'associer plusieurs médicaments permettant de palier les diverses déficiences dont les patients peuvent souffrir.

20 Enfin, la fréquence d'administration de chacun de ces traitements varie entre 3 et 4 fois par jour. Ce nombre de prises, assez élevé pour un enfant, contribue à rendre le traitement pénible et contraignant. Le rythme de vie du patient s'articule alors autour des prises du médicament ce qui engendre inévitablement une frustration chez l'enfant, a fortiori lorsque le traitement doit être suivi tout au long de la vie.

25 Un autre aspect est que peu d'établissements scolaires autorisent la prise d'un traitement dans leur enceinte, et ce pour des raisons évidentes de sécurité et de responsabilité. Par conséquent, les prises fréquentes de benzoate de sodium, ou tout autre molécule thérapeutique, rendent difficile la scolarisation de l'enfant.

30 Pour toutes ces raisons, il est très difficile d'obtenir une bonne observance du traitement chez les jeunes patients.

L'invention a notamment pour objectif de pallier ces inconvénients de l'art antérieur.

Plus précisément, un objectif de l'invention est de fournir, dans au moins un mode de réalisation, une composition pharmaceutique pour le traitement des maladies métaboliques chez l'enfant qui soit facile à avaler.

Un autre objectif de l'invention est de proposer, dans au moins un mode de réalisation, une composition pharmaceutique qui permette de réduire la fréquence des prises du médicament.

L'invention a encore pour objectif de fournir, dans au moins un mode de réalisation, une composition pharmaceutique dont la posologie est facilement adaptable par le personnel soignant, le patient ou son encadrement.

L'invention a également pour objectif, dans au moins un mode de réalisation, de fournir une composition pharmaceutique qui permette une bonne observance du traitement par les patients des services de pédiatrie.

3. Exposé de l'invention

Ces objectifs, ainsi que d'autres qui apparaîtront par la suite, sont atteints à l'aide d'une composition pharmaceutique à usage pédiatrique et à libération contrôlée, pour le traitement des troubles métaboliques de l'urée chez l'enfant.

Selon l'invention, une telle composition se présente sous la forme de granules se comportant comme un pseudo-fluide, lesdits granules comprenant un cœur constitué en particule de saccharose, de cellulose ou d'isomalt, et d'au moins un principe actif, ledit principe actif présentant une solubilité dans l'eau comprise entre 200 g/L et 630 g/L d'eau, et au moins un agent d'enrobage recouvrant ledit cœur, le diamètre moyen des granules étant compris entre 0,2 mm et 1,2 mm et les granules présentant un angle de repos inférieur à 30°.

On entend par « angle de repos » l'angle que forme un monticule de matériau granulaire avec un plan horizontal. Plus précisément, lorsqu'on forme un cône avec un matériau granulaire, il existe une valeur d'angle critique, entre la pente du cône et le plan horizontal, au-delà de laquelle le cône s'effondre. La formule de calcul de l'angle de repos est la suivante : $\alpha = \arctan (2h/d)$

dans laquelle α est la valeur de l'angle de repos,
h est la hauteur du cône de matériau granulaire, et
d est le diamètre de la base de ce même cône.

La solubilité du principe actif est déterminée en g/L d'eau pure, à la température de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

On entend par « contrôle de la libération du principe actif » la capacité à moduler la libération du principe actif soit en choisissant une libération immédiate, prolongée ou retardée. Par exemple, le choix de l'enrobage permet de décider dans quelle partie de l'organisme le principe actif sera libéré.

Ainsi, l'invention repose sur une approche tout à fait nouvelle et originale proposant une nouvelle formulation galénique permettant une meilleure observance du traitement.

Un premier avantage de la composition selon l'invention est qu'elle peut être avalée directement par le patient. Il n'est donc plus nécessaire de dissoudre le principe actif en poudre, ce qui facilite considérablement le travail des infirmières et des préparateurs des pharmacies d'hôpitaux. Cette caractéristique limite également les pertes de produit au fond et sur les parois du verre. Par conséquent, la dose effectivement absorbée par le patient est plus proche de celle administrée.

Un second avantage est que cette formulation permet d'adapter plus facilement la dose de traitement au patient. Autrement dit, compte tenu de l'importante variabilité du poids des enfants en phase de croissance, il est nécessaire de faire varier la dose du traitement en fonction de leur poids. De plus, certains patients peuvent présenter des formes plus sévères que d'autres. La composition selon l'invention permet d'adapter facilement la posologie du traitement au patient en ne prélevant que la dose exacte. Par exemple, il est possible de conditionner la composition selon l'invention dans une seringue doseuse. Il est alors aisé de prélever la bonne dose en actionnant simplement le piston de dosage de la seringue. La composition peut également être conditionnée en vrac, et dosée à l'aide d'une cuillère doseuse. En ce cas, il suffit simplement de prélever le nombre correct de cuillérées.

Un autre avantage de la composition sous forme de granules est qu'elle se comporte comme un pseudo-fluide. On qualifie de « pseudo-fluide » l'écoulement d'un matériau granulaire similaire à celui d'un fluide. Autrement dit, la qualité de cet écoulement est excellente ce qui facilite la fabrication de la composition selon l'invention. De plus, les granules selon l'invention sont sphériques, ce qui permet un empilement reproductible des granules. Cette reproductibilité des granules permet, pour un récipient donné, d'une part de reproduire la dose d'une prise à l'autre, et d'autre part de mesurer facilement la dose à administrer au patient.

Le recours à des particules en sucre est particulièrement intéressant lorsque le traitement de ces désordre enzymatiques nécessite la prise de saccharose associée.

Par ailleurs, les résultats en terme de cinétique de dissolution ont montré des différences en fonction de la nature de la particule.

5 De manière avantageuse, le degré de sphéricité des granules est d'au moins 90%. La sphéricité des granules est importante pour atteindre l'objectif de la qualité d'écoulement. De manière particulièrement avantageuse, le degré de sphéricité des granules est d'au moins 95%.

10 La sphéricité des granules est mesurée par toute méthode bien connue de l'homme de l'art. Notamment, la sphéricité S des granules est déterminée par la formule suivante : $S = D1/D2$ dans laquelle $D1$ est le diamètre minimal mesuré d'un granule et $D2$ le diamètre maximal mesuré d'un granule.

15 L'enrobage permet en outre de masquer la saveur amère et désagréable du benzoate de sodium. Il est ainsi plus agréable pour un patient, *a fortiori* un enfant, d'avaler son traitement et contribuer à une bonne observance. A ce titre, il est envisageable d'aromatiser la préparation pour améliorer la saveur de la composition selon toute technique bien connue de l'homme de l'art.

20 L'enrobage permet également de protéger le principe actif de la dégradation en le protégeant de l'humidité, des UV et autres interactions de l'environnement. Par conséquent, l'enrobage permet de contrôler la durée de conservation de la composition. Un autre avantage de la composition selon l'invention est qu'elle permet par ailleurs la libération contrôlée du principe actif, et notamment, le benzoate de sodium, dans l'organisme du patient. Il est possible, avec la composition selon l'invention de réduire les prises de 4 à 5 prises par jour avec les compositions de l'art antérieur, à seulement 1 ou 2 prise(s) par jour
25 avec la composition selon l'invention, et ce en permettant la libération immédiate, prolongée ou retardée. Le nombre de prises étant diminué, le caractère contraignant du traitement est amoindri. Le risque lié à l'oubli d'une prise dans la journée est diminué, le traitement prend moins de place dans la vie du patient et la relation du patient avec son traitement s'en trouve d'autant améliorée. De plus, une telle diminution du nombre de
30 prises facilite la scolarisation d'un enfant. Par conséquent, cette caractéristique contribue à améliorer l'observance du traitement par un enfant. On entend par « enfant » ou « jeune patient » ou « patient de pédiatrie » un individu dont l'âge est compris entre 6 mois et 11 ans.

Il est de plus envisageable, au sens de l'invention, de formuler la composition en combinant plusieurs principes actifs, de manière à diminuer le nombre de prises et de médicaments à prendre pour un même patient.

Dans une variante de l'invention, les granules de la composition selon l'invention
5 peuvent comprendre différentes couches : une particule cœur sur laquelle est pulvérisé un premier principe actif, puis un premier enrobage par dessus lequel un second principe actif est déposé avant un second et dernier enrobage. Il est possible, selon l'invention, de formuler des granules comprenant plusieurs couches de principes actifs séparés par une couche d'enrobage. La particule cœur est choisie parmi les particules de saccharose,
10 d'isomalt ou de cellulose.

L'enrobage permet également de protéger les manipulateurs du contact avec les principes actifs. Ainsi, l'enrobage permet également d'éviter les interactions entre les différents principes actifs ou les différents agents chimiques utilisés dans la préparation de la composition selon l'invention.

15 De préférence, le principe actif est choisi parmi le benzoate de sodium, la citrulline, la glycine, le mannose, la L-carnitine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Dans une première variante de l'invention, la composition comprend entre 10% et 75% en poids de benzoate de sodium ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, et 0,1% à 20% en poids d'agent d'enrobage.

20 Cette variante permet notamment de masquer efficacement le goût amer du benzoate de sodium tout en permettant une libération contrôlée du benzoate de sodium dans l'organisme du patient pendant plusieurs heures, avec un effet de retardement ou de prolongation de la libération pendant plusieurs heures.

Dans une autre variante avantageuse de l'invention, la composition comprend entre
25 10 et 75% en poids de citrulline ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et 0,1 à 20 % en poids d'agent d'enrobage.

La citrulline présente un rôle d'agent hypo-ammoniémiant. Elle s'est en effet montrée efficace dans des cas de déficience en OTC, de transmission liée à l'X, ou encore dans le traitement du syndrome H (déficience en transport mitochondrial liée au
30 chromosome 13) et de l'intolérance aux protéines dibasiques. Ses propriétés hypo-ammoniémiantes sont également à la base de son utilisation en tant qu'antiasthénique dans le traitement de la fatigue musculaire par le malade de citrulline.

Dans une variante également avantageuse, la composition selon l'invention comprend entre 10% et 75% en poids de glycine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et 0,1% à 20% en poids d'agent d'enrobage.

Dans une autre variante avantageuse de l'invention, la composition comprend entre
5 10 et 75% en poids de mannose ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et 0,1 à 20 % en poids d'agent d'enrobage.

Dans une autre variante avantageuse de l'invention, la composition comprend entre 10 et 75% en poids de L-carnitine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et 0,1 à 20 % en poids d'agent d'enrobage.

10 De préférence, ledit agent d'enrobage est un polymère choisi parmi le polyvinylacétate, les copolymères de méthacrylates, l'éthylcellulose. De manière davantage préférée, l'agent d'enrobage est le polyvinylacétate.

Les inventeurs ont constaté que le choix particulier de ces agents permettaient d'une part de masquer efficacement la saveur amère des principes actifs, et d'autre part
15 permettaient de contrôler la libération du principe actif qu'ils contiennent.

Avantageusement, le principe actif est libéré de manière prolongée, à pH physiologique, pendant une durée comprise entre 3 heures et 8 heures, de préférence entre 4 et 7 heures, de manière encore plus préférée pendant 5 heures.

Avantageusement, le principe actif est libéré de manière retardée, à pH
20 physiologique, pendant une durée comprise entre 30 minutes à 2 heures.

Avantageusement, le principe actif est libéré de manière rapide, à pH physiologique, durant les 2 premières heures avec un masquage de goût afin d'améliorer l'observance du traitement.

De préférence, le cœur est constitué en particule de saccharose, de cellulose ou
25 d'isomalt. De manière davantage préférée, le coeur est constitué en particules de saccharose car ce type de noyau permet d'obtenir des particules plus sphériques.

Le noyau, ou cœur, permet d'avoir une première surface sur laquelle pulvériser la solution de principe actif lors de la fabrication des granules. Aussi bien les particules de sucre, de cellulose ou d'isomalt permettent une bonne accroche de la solution et une bonne
30 relibération du principe actif dans le temps. On peut citer à titre d'exemple de noyaux ceux commercialisés sous les références GalenIQ® (Colorcon UK, Royaume Uni ou Beneo-Palatinit GmbH, Allemagne) et Suglets® (Colorcon UK, Royaume Uni). Des particules de cellulose

convenant à la mise en œuvre de l'invention sont commercialisés sous la référence Cellets® (Pharmatrans Sanaq AG, Allemagne).

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend en outre un agent plastifiant et/ou un agent lubrifiant.

5 Ces additifs facilitent la fabrication des granules. A titre d'exemple d'agent plastifiant, on peut citer le triethyl acetate ou du propylène glycol. A titre d'exemple d'agent lubrifiant, on peut citer le talc micronisé. Ces composants sont peu onéreux et permettent de faciliter davantage le procédé de fabrication de la composition selon l'invention.

10 Un autre objet de l'invention est un procédé de fabrication de la composition selon l'invention comprenant les étapes suivantes :

- pulvérisation d'une solution de principe actif sur des particules de saccharose, de cellulose ou d'isomalt, le principe actif étant choisi parmi le benzoate de sodium, la citrulline, la glycine, le mannose, la L-carnitine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à une température comprise entre 40-60°C et à une pression comprise entre 2-4 bars,
- séchage à une température comprise entre 40-70°C pendant 5 -20 minutes,
- pulvérisation d'une solution comprenant au moins un agent d'enrobage et/ou un agent plastifiant et/ou au moins un agent lubrifiant, à une température comprise entre 25-40°C et à une pression comprise entre 1-2 bars ;
- 20 - séchage des granules pendant 2 - 20 heures à 60°C. Cette étape est également désignée sous le terme anglais de « curing ».

L'invention a encore pour objet une méthode de traitement des troubles du cycle de l'urée, chez des patients entre 6 mois et 11 ans.

25 Plus précisément, une telle méthode de traitement comprend l'administration entre 1 et 3 fois par jour d'une composition à libération prolongée, immédiate ou retardée comprenant des granules dont le cœur comprend un principe actif choisi parmi le benzoate de sodium, la citrulline et la glycine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Liste des figures

30 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront plus clairement à la lecture de la description suivante d'un mode de réalisation préférentiel, donné à titre de simple exemple illustratif et non limitatif, et des dessins annexés, parmi lesquels :

- la figure 1 est un schéma représentant le cycle métabolique de l'urée ;

- la figure 2 est un graphique présentant la cinétique de libération du benzoate de sodium comme principe actif, formulé sous forme de granules selon l'invention, avec différentes combinaisons d'agents d'enrobage ou sans enrobage, avec des particules cœur d'isomalt (commercialisées sous le nom de GalenIQ 980);
- 5 - la figure 3 est un graphique présentant la cinétique de libération du benzoate de sodium comme principe actif, formulé sous forme de granules selon l'invention, avec différentes combinaisons d'agents d'enrobage ou sans enrobage, avec des particules cœur en saccharose (commercialisées sous le nom de Snuglets 18/20) ;
- la figure 4 est un graphique présentant la cinétique de libération du benzoate de sodium formulé sous forme de granules selon l'invention, avec un cœur en
10 saccharose, dans des solutions à pH 6,8 et pH 1.

5. Description d'un mode de réalisation de l'invention

Le principe général de l'invention repose sur la nouvelle formulation de principes
15 actifs destinés à traiter les conséquences et/ou les symptômes des troubles du cycle de l'urée dans le but d'améliorer l'observance du traitement par les enfants. Plus précisément, la composition selon l'invention permet de masquer le goût du principe actif grâce à l'enrobage, ce qui est plus agréable pour le patient. La composition selon l'invention permet également de contrôler la durée de libération du principe actif dans l'organisme du patient.
20 Ce contrôle de la libération du principe actif dans l'organisme du patient permet d'améliorer l'efficacité du traitement. Ainsi, le nombre de prises par journée est réduit, le risque d'en oublier est limité et la vie du patient n'est plus rythmée par son traitement. De plus, la taille et la forme sphérique des granules permettent à la composition selon l'invention de se comporter comme un pseudo-fluide, facilitant d'une part la fabrication de la composition, et
25 d'autre part sa distribution. Les granules permettent également d'adapter plus facilement la posologie du patient, en fonction de son poids et de la sévérité de sa maladie. Toutes ces caractéristiques permettent d'améliorer l'observance du traitement.

5.1. Préparation de granules de benzoate de sodium.

30 Conformément à l'invention, on prépare une composition de benzoate de sodium sous forme de granules grâce à un lit fluidisé.

Le benzoate de sodium, sous forme de poudre, est d'abord dilué dans de l'eau pure à la concentration de 450g/L. La solution ainsi obtenue est pulvérisée sur des particules cœurs

d'isomalt commercialisés sous la référence GalenIQ® 980 (Beneo-Palatinit GmbH, Allemagne) ou de saccharose commercialisés sous la référence Suglets 18/20® (Colrcon, Draft, Royaume-Uni). La taille de ces particules d'isomalt est comprise entre 700 – 1000 µm et la taille des particules de saccharose est comprise entre 850-1000 µm. La température de la solution de benzoate de sodium pulvérisée est comprise entre 45-50°C et la pression comprise entre 3-4 bars. Le diamètre de la buse de pulvérisation est de 0,5 mm.

Les particules de benzoate de sodium ainsi obtenues sont ensuite séchées par de l'air chaud à 50-60°C pendant une durée d'environ 5 minutes.

La solution d'enrobage est ensuite pulvérisée à une température comprise entre 25-40°C et à une pression comprise entre 1-2 bars. La solution d'enrobage comprend un polymère d'enrobage et de manière optionnelle un agent plastifiant et/ou un agent lubrifiant. L'agent plastifiant permet de conférer un aspect lisse et brillant aux granules tandis que le talc permet de lubrifier la surface des granules afin de limiter les frictions entre eux.

Les granules ainsi recouverts sont ensuite séchés au four pendant 2h, à une température de 60°C.

Trois agents d'enrobage différents ont été testés :

- du polyvinyle acétate commercialisé sous le nom de Kollicoat® SR30D, et
- de l'éthycellulose commercialisé sous le nom d'Aquacoat® ECD30, et
- un copolymère de méthacrylate commercialisé sous le nom d'Eudragit® RS 30D.

Les différentes compositions des solutions d'enrobage sont indiquées ci-dessous. Les quantités sont données en pourcentage massique pour la composition d'enrobage sèche, non diluée dans de l'eau :

Tableau 1 - Compositions des solutions d'enrobage.

	Solution d'enrobage 1	Solution d'enrobage 2	Solution d'enrobage 3
Agent d'enrobage	Kollicoat® SR30D qsp 100%	Aquacoat® ECD30 qsp 100%	Eudragit® RS 30D qsp 100%
Agent plastifiant	Propylène glycol 10%	Triethyl acétate 24%	Triethyl acétate 10%
Agent lubrifiant	Talc micronisé 33%	-	Talc micronisé

En moyenne, les granules comprennent en poids environ 50% de benzoate de sodium et 50% d'agent d'enrobage. La particule en sucre servant de support à la pulvérisation du principe actif et de l'agent d'enrobage n'est pas comptabilisée dans ce calcul massique.

5 5.2 Evaluation des caractéristiques physiques des granules.

La taille et la forme des granules sont étudiées et mesurées au microscope. Les granules sont pris en photographie sous le microscope. Les photographies sont ensuite numérisées et traitées par le programme d'ordinateur Videomet. La sphéricité S des granules est déterminée par la formule suivante : $S = D1/D2$ dans laquelle D1 est le diamètre minimal mesuré d'un granule et D2 le diamètre maximal mesuré d'un granule. La sphéricité des différents lots est comprise entre 95% - 97%. La taille moyenne des granules est d'environ 1 mm.

La friabilité des granules est également été mesurée de la manière suivante : les granules sont pesés avant d'être introduits dans un tambour du type Eur. Ph. Friabilitor avec des billes de verre de diamètre 1mm. Le tambour est mis à tourner à une vitesse de 25 tours par minute pendant 10 minutes. Le pourcentage de friabilité correspond à la perte de poids des particules à la fin du test rapporté au poids initial. Quelque soit le lot, le pourcentage de friabilité est inférieur à 1%. Le procédé selon l'invention permet donc de produire des granules résistants aux chocs.

Le ratio d'Hausner a également été mesuré afin d'évaluer la fluidité des granules. Les granules de chaque lot ont été placés dans un cylindre gradué de 200 ml. Le cylindre a ensuite subi 1250 tapotements afin de tasser les granules. La différence entre le volume avant et après le test permet de déterminer la fluidité des granules. Pour chaque lot, le ratio d'Hausner est compris entre 1,01 et 1,02. Ce résultat démontre qu'il n'existe que peu de forces de friction entre les particules dont l'écoulement est suffisamment fluide pour atteindre l'équilibre sans être tassé.

L'angle de repos a également été mesuré sur 100g de granules de chaque lot. Les granules ont été introduits dans un entonnoir en acier inoxydable de 13,6 cm de hauteur, 11 cm de diamètre supérieur et 6 cm de diamètre inférieur. L'entonnoir est placé à 7,8 cm au dessus d'un plan horizontal. Les granules forment un cône dont les dimensions ont été mesurées par laser. L'angle de repos a été calculé selon la formule suivante : $\alpha = \arctan(2h/d)$

où α est la valeur de l'angle de repos,

h est la hauteur du cône de matériau granulaire, et
d est le diamètre de la base de ce même cône.

Les résultats indiquent un angle de repos compris entre 29° et 30°. Un angle de repos inférieur ou égal à 30° indique une excellente fluidité de la composition.

5 En conclusion, au vu des résultats obtenus, la composition selon l'invention, quelque soit le lot, se comporte comme un pseudo-fluide. Il n'existe que peu de frictions entre les particules. L'écoulement est comparable à celui d'un fluide comme l'eau.

5.3 Evaluation des caractéristiques chimiques des granules.

10 Des granules de chaque lot ont été incubés dans de l'eau pure afin d'en mesurer le temps de libération du principe actif.

Les figures 2 et 3 présentent les résultats obtenus avec chacune des combinaisons fabriquées, en tenant compte de la particule cœur de départ et de la composition d'enrobage utilisées. La cinétique de dissolution a également été mesurée pour les
15 particules seules associées au benzoate de sodium, sans enrobage, à titre de témoin négatif de l'expérience.

Comme on peut le constater, la nature de la particule cœur, en sucre ou en isomalt, n'a que peu d'influence sur la vitesse de libération du principe actif dans l'eau. Les particules de sucre (figure 3) semblent toutefois permettre une libération plus lente du principe actif
20 par rapport aux particules d'isomalt (figure 2).

L'enrobage au polyvinyle acétate (Kollicoat® SR30D) permet une libération plus lente que l'éthylcellulose et le copolymère de polyméthacrylate. Par ailleurs, les granules enrobés par le polyvinyle acétate ou le copolymère de polyméthacrylate ne commencent à se déliter qu'après 10 minutes environ, ce qui est un temps suffisant pour permettre la
25 déglutition et éviter que la saveur du principe actif ne soit ressentie par les papilles du patient.

La cinétique de libération des granules dans un milieu proche de celui du tube digestif est également évaluée en les incubant dans une solution d'acide chlorhydrique à pH 1 ou pH 6,8 pendant 2 heures. Cette expérience est destinée à simuler la libération du
30 principe actif et le délitement des granules dans un environnement chimiquement similaire aux sucs gastriques puis au tractus intestinal.

Les résultats obtenus avec le lot de granules de benzoate de sodium dont l'agent d'enrobage est le polyvinyle acétate (Kollicoat® SR30D) associé au propylène glycol comme

agent plastifiant (solution d'enrobage 1) sont présentés à la figure 4. L'expérience a été réalisée 3 fois, les résultats présentés indiquent la valeur moyenne. La courbe avec des motifs triangulaires et en trait plein indique les résultats obtenus dans une solution d'acide chlorhydrique à pH 6,8. La courbe avec des motifs en croix indique les résultats obtenus à pH 1 pendant une heure puis à pH 6,8 sur le reste de l'essai de dissolution.

Comme on peut le constater sur les figures 2 et 3, la libération du principe actif est plus lente lors des essais impliquant une première phase à pH 1 puis une deuxième phase à pH 6,8. Les granules présentent une bonne résistance à la libération du principe actif dans l'estomac.

Le maximum de principe actif est libéré au bout de 8 heures. Environ 80% du principe actif est libéré au terme d'environ 3h20 minutes.

6. Conclusion

La composition selon l'invention permet de formuler des principes actifs sous forme de granules permettant d'une part de masquer leur saveur, et d'autre part de contrôler la cinétique de libération dans l'organisme du patient, afin de réduire le nombre de prises.

De plus, la composition sous forme de granules se comporte comme un pseudo-fluide, ce qui permet un écoulement optimal de la composition.

La composition selon l'invention peut également être conditionnée en vrac ou dans un dispositif doseur ce qui permet d'adapter plus facilement la posologie de la composition à l'évolution du poids du patient.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique à usage pédiatrique et à libération contrôlée, pour le traitement des troubles métaboliques de l'urée chez l'enfant, ladite
5 composition se présentant sous la forme de granules se comportant comme un pseudo-fluide, lesdits granules comprenant un cœur constitué en particule de saccharose, de cellulose ou d'isomalt, et d'au moins un principe actif, ledit principe actif présentant une solubilité dans l'eau comprise entre 200 g/L et 630g/L d'eau, et au moins un agent d'enrobage recouvrant ledit cœur, le
10 diamètre moyen des granules étant compris entre 0,2 mm et 1,2 mm et les granules présentant un angle de repos inférieur à 30°.
2. Composition selon la revendication 1 dans laquelle le principe actif est choisi parmi le benzoate de sodium, la citrulline, la glycine, le mannose, la L-carnitine ou
15 un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 comprenant entre 10% et 75% en poids de benzoate de sodium ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et 0,1 % à 20% en poids d'agent d'enrobage.
20
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 comprenant entre 10% et 75% en poids de citrulline ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et 0,1 % à 20% en poids d'agent d'enrobage.
- 25 5. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 comprenant entre 10% et 75% en poids de glycine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et 0,1% à 20% en poids d'agent d'enrobage.
- 30 6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes dans lequel ledit agent d'enrobage est un polymère choisi parmi le polyvinylacétate, les copolymères de méthacrylates, l'éthylcellulose, de préférence, le polyvinylacétate.

7. Composition selon l'une des revendications précédentes dans laquelle le principe actif est libéré, à pH physiologique, pendant une durée comprise entre 3 heures et 8 heures, de préférence pendant 5 heures.
- 5 8. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes dans laquelle ledit cœur est en saccharose.
9. Composition selon l'une des revendications précédentes comprenant en outre un agent plastifiant et/ou un agent lubrifiant.
- 10 10. Composition selon l'une des revendications précédentes dans laquelle le degré de sphéricité des granules est d'au moins 90%, de préférence d'au moins 95%.
- 15 11. Procédé de fabrication de la composition selon l'une des revendications 1-10 comprenant les étapes suivantes :
- pulvérisation d'une solution de principe actif sur des particules de saccharose, de cellulose ou d'isomalt, le principe actif étant choisi parmi le benzoate de sodium, la citrulline, la glycine, le mannose, la L-carnitine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à une température comprise entre 40-60°C et à une pression comprise entre 2-4 bars,
 - 20 – séchage à une température comprise entre 40-70°C pendant 5-20 minutes,
 - pulvérisation d'une solution comprenant au moins un agent d'enrobage et/ou un agent plastifiant et/ou au moins un agent lubrifiant, à une température comprise entre 25-40°C et à une pression comprise entre 1-2 bars ;
 - 25 – séchage des micro-granules pendant 2-20 heures à 60°C.

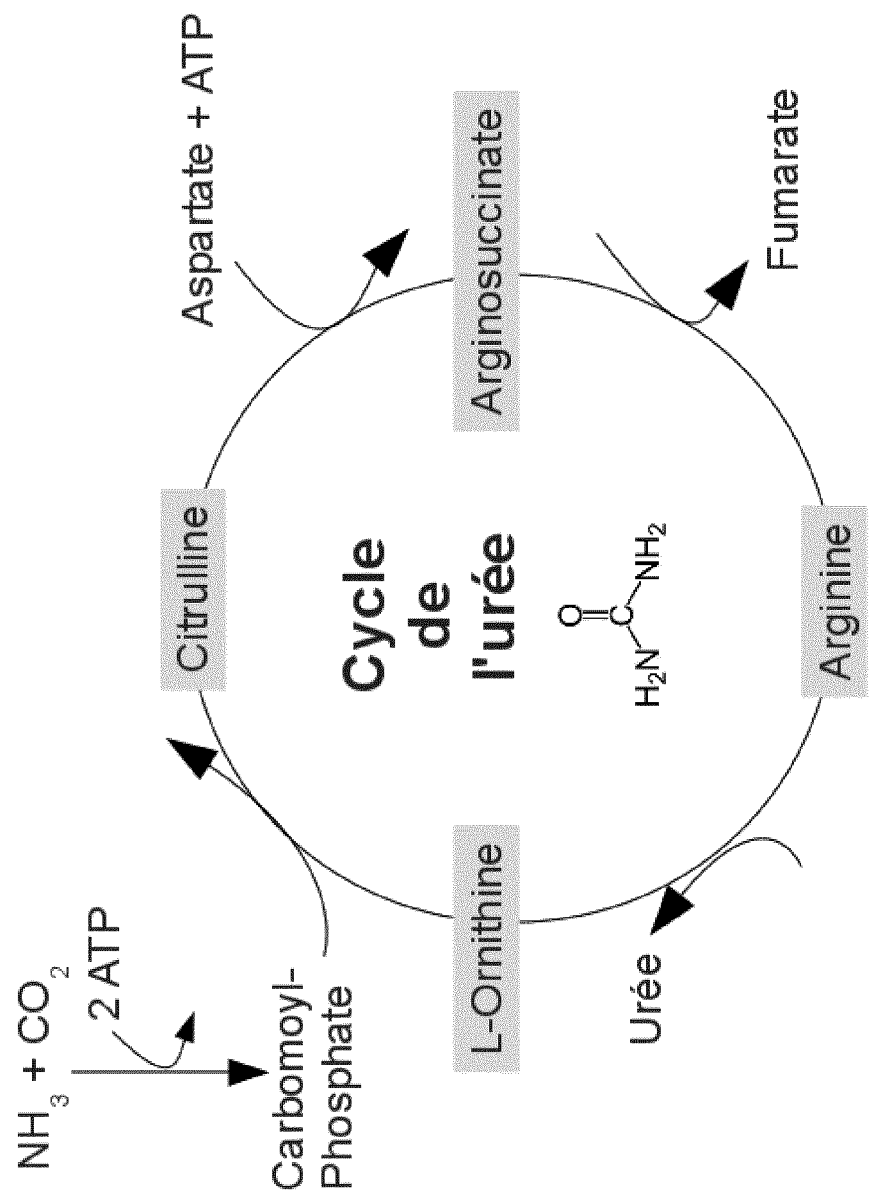


Fig.1

2/4

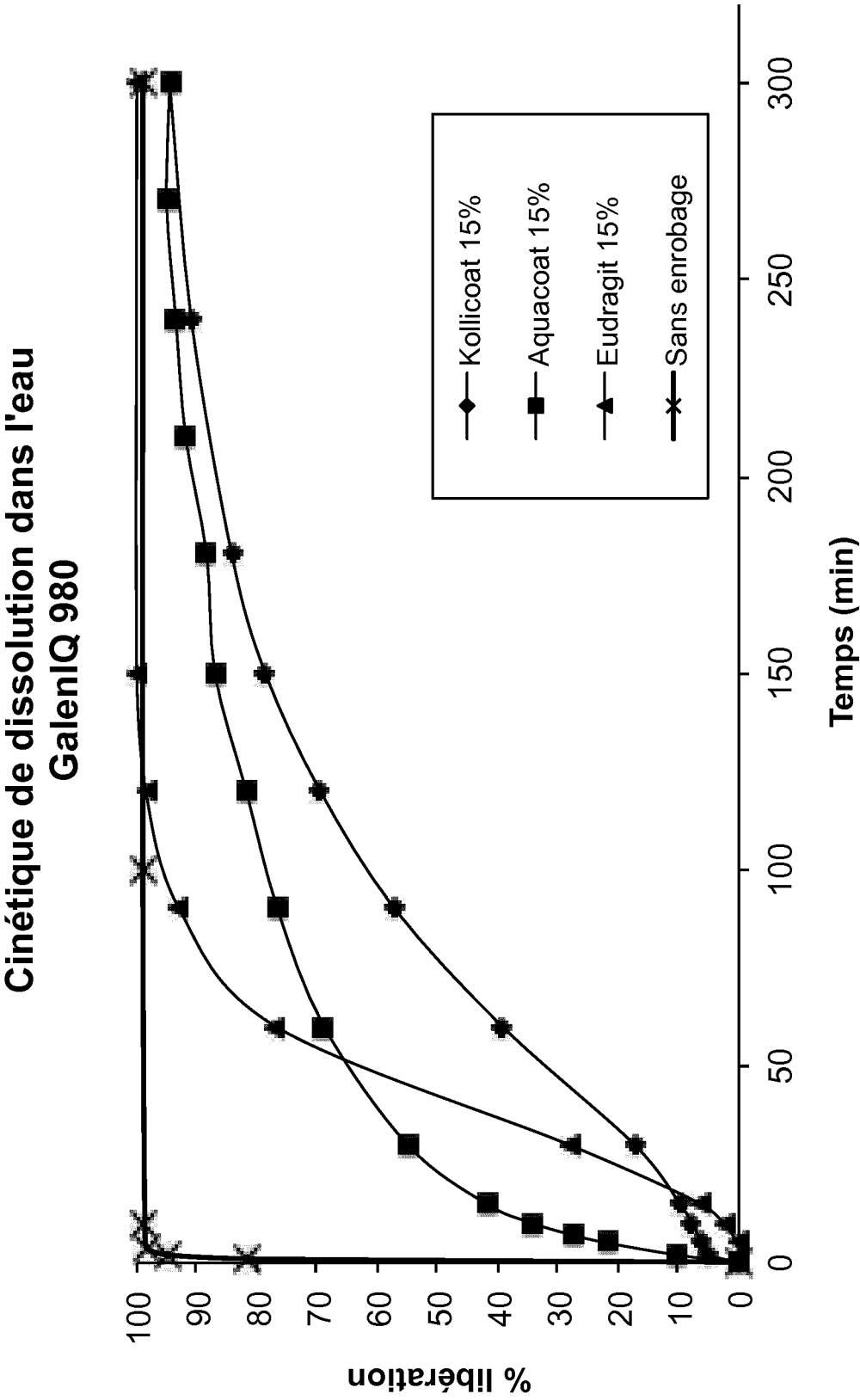


Fig. 2

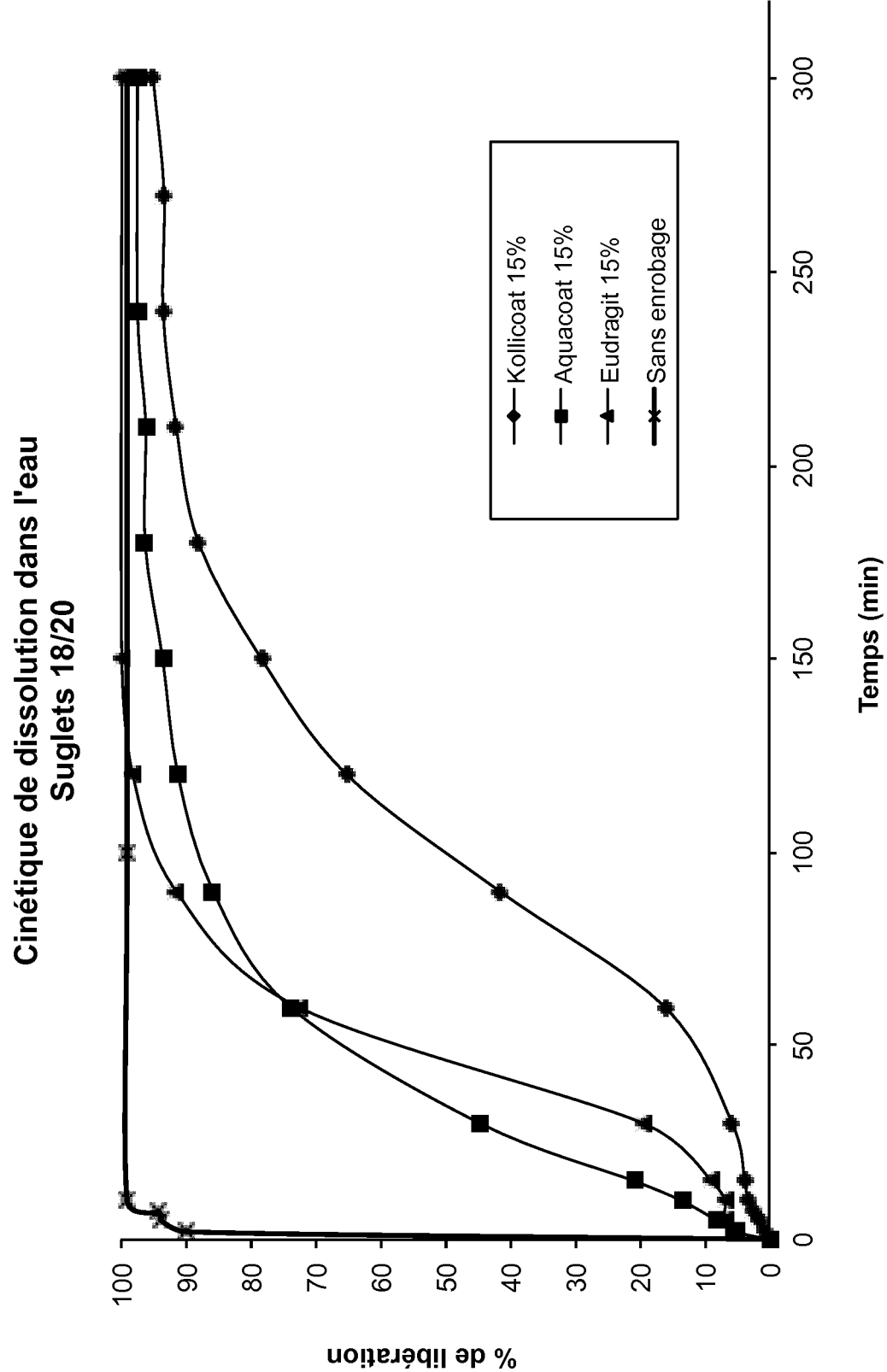


Fig. 3

4/4

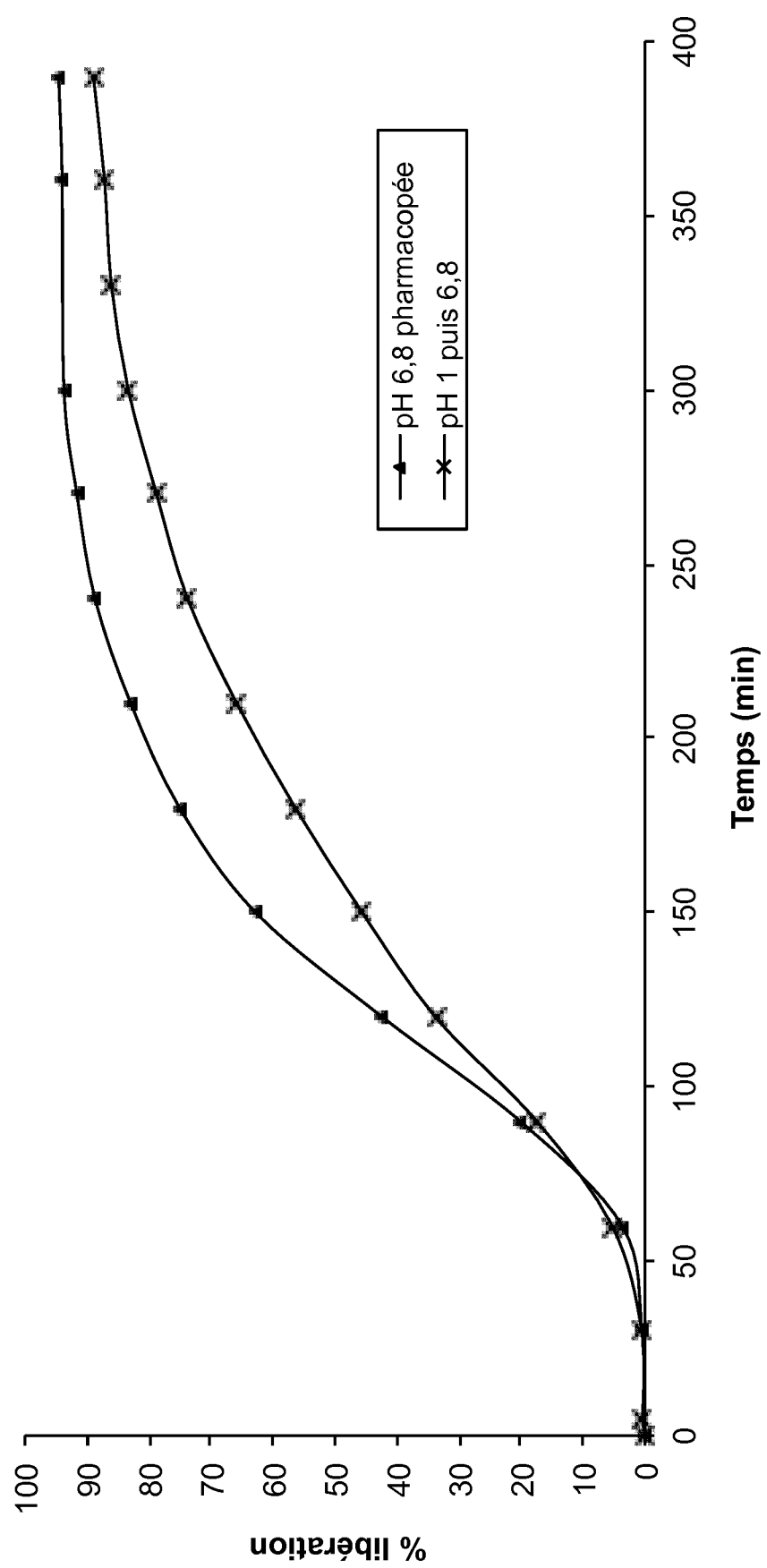


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/063620

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/16 A61K9/50 A61K31/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/175935 A1 (SETTY UMESH [IN] ET AL) 9 July 2009 (2009-07-09) paragraphs [0023], [0030] claims; examples	1-3,6-10
X	WO 2008/061226 A2 (SUPERNUS PHARMACEUTICALS INC [US]; LIANG LIKAN [US]; WANG HUA [US]; BH) 22 May 2008 (2008-05-22) paragraphs [0054] - [0065], [0070], [0076] claims; examples	1-3,6-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 November 2014

Date of mailing of the international search report

17/11/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ceyte, Mathilde

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2014/063620

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 3 (in full); 1, 2, 6-11 (in part)

A pharmaceutical composition in the form of granules behaving in the manner of a pseudo-fluid, the granules comprising a core formed from at least one active principle, the active principle being sodium benzoate, and at least one coating agent covering the core, the mean diameter of the granules being between 0.2 mm and 1.2 mm.

2. Claims: 4 (in full); 1, 2, 6-11 (in part)

Pharmaceutical composition in the form of granules behaving in the manner of a pseudo-fluid, the granules comprising a core formed from at least one active principle, the active principle being citrulline, and at least one coating agent covering the core, the mean diameter of the granules being between 0.2 mm and 1.2 mm.

3. Claims: 5 (in full); 1, 2, 6-11 (in part)

A pharmaceutical composition in the form of granules behaving in the manner of a pseudo-fluid, the granules comprising a core formed from at least one active principle, the active principle being glycine, and at least one coating agent covering the core, the mean diameter of the granules being between 0.2 mm and 1.2 mm

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/063620

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BREITKREUTZ J ET AL: "Pediatric drug formulations of sodium benzoate: I. Coated granules with a hydrophilic binder", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 56, no. 2, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 247-253, XP004453359, ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/S0939-6411(03)00091-2 the whole document	1-3,6-10
A	FR 2 892 937 A1 (FLAMEL TECHNOLOGIES SA [FR] FLAMEL TECH SA [FR]) 11 May 2007 (2007-05-11) the whole document	1-3,6-11
X	US 2002/068365 A1 (KUHRITS ERIC H [US]) 6 June 2002 (2002-06-06) paragraphs [0029] - [0035] claims; examples	1,2,4,5, 7,9,10
X	US 5 328 697 A (RAMAN SIVA N [US] ET AL) 12 July 1994 (1994-07-12) the whole document	1,2,5-11
X	US 2009/263475 A1 (MANNE NAGARAJU [IN] ET AL) 22 October 2009 (2009-10-22) claims; examples	1,2,5-9, 11
X	WO 2011/121823 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; TASAKI HIROAKI [JP]; ISHII TAKUYA [JP]; KASA) 6 October 2011 (2011-10-06) claims; examples	1,2,5-11
X	US 2012/321708 A1 (LIANG LIKAN [US] ET AL) 20 December 2012 (2012-12-20) claims	1,2,5-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/063620

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009175935 A1	09-07-2009	US 2009175935 A1	09-07-2009
		WO 2008020286 A2	21-02-2008
WO 2008061226 A2	22-05-2008	AU 2007319141 A1	22-05-2008
		CA 2618240 A1	17-05-2008
		DE 07870164 T1	19-02-2009
		EP 1973528 A2	01-10-2008
		EP 2394643 A1	14-12-2011
		ES 2312308 T1	01-03-2009
		JP 5489719 B2	14-05-2014
		JP 2010510241 A	02-04-2010
		US 2008118557 A1	22-05-2008
		US 2011287099 A1	24-11-2011
		US 2011287103 A1	24-11-2011
		US 2012321708 A1	20-12-2012
		US 2014322343 A1	30-10-2014
		WO 2008061226 A2	22-05-2008
FR 2892937 A1	11-05-2007	AU 2006311116 A1	18-05-2007
		BR PI0618502 A2	06-09-2011
		CA 2627058 A1	18-05-2007
		CN 101304752 A	12-11-2008
		EP 1945230 A1	23-07-2008
		FR 2892937 A1	11-05-2007
		JP 5537030 B2	02-07-2014
		JP 2009537456 A	29-10-2009
		KR 20080064905 A	09-07-2008
		KR 20140090222 A	16-07-2014
		WO 2007054378 A1	18-05-2007
		ZA 200803140 A	26-08-2009
US 2002068365 A1	06-06-2002	CA 2338706 A1	10-02-2000
		US 2002068365 A1	06-06-2002
		WO 0006151 A1	10-02-2000
US 5328697 A	12-07-1994	AT 145552 T	15-12-1996
		AU 3661093 A	03-09-1993
		CA 2129754 A1	11-08-1993
		CN 1075253 A	18-08-1993
		DE 69306243 D1	09-01-1997
		DE 69306243 T2	20-03-1997
		DK 0625900 T3	02-06-1997
		EP 0625900 A1	30-11-1994
		ES 2095045 T3	01-02-1997
		JP H08502020 A	05-03-1996
		NZ 249658 A	28-05-1996
		TW 272133 B	11-03-1996
		US 5328697 A	12-07-1994
		WO 9315725 A1	19-08-1993
US 2009263475 A1	22-10-2009	US 2009263475 A1	22-10-2009
		US 2012231073 A1	13-09-2012
WO 2011121823 A1	06-10-2011	NONE	
US 2012321708 A1	20-12-2012	AU 2007319141 A1	22-05-2008
		CA 2618240 A1	17-05-2008
		DE 07870164 T1	19-02-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/063620

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1973528 A2	01-10-2008
		EP 2394643 A1	14-12-2011
		ES 2312308 T1	01-03-2009
		JP 5489719 B2	14-05-2014
		JP 2010510241 A	02-04-2010
		US 2008118557 A1	22-05-2008
		US 2011287099 A1	24-11-2011
		US 2011287103 A1	24-11-2011
		US 2012321708 A1	20-12-2012
		US 2014322343 A1	30-10-2014
		WO 2008061226 A2	22-05-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2014/063620

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K9/16 A61K9/50 A61K31/00 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2009/175935 A1 (SETTY UMESH [IN] ET AL) 9 juillet 2009 (2009-07-09) alinéas [0023], [0030] revendications; exemples -----	1-3,6-10
X	WO 2008/061226 A2 (SUPERNUS PHARMACEUTICALS INC [US]; LIANG LIKAN [US]; WANG HUA [US]; BH) 22 mai 2008 (2008-05-22) alinéas [0054] - [0065], [0070], [0076] revendications; exemples ----- -/-	1-3,6-10
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 6 novembre 2014		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 17/11/2014
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Ceyte, Mathilde

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BREITKREUTZ J ET AL: "Pediatric drug formulations of sodium benzoate: I. Coated granules with a hydrophilic binder", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 56, no. 2, 1 septembre 2003 (2003-09-01), pages 247-253, XP004453359, ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/S0939-6411(03)00091-2 le document en entier -----	1-3,6-10
A	FR 2 892 937 A1 (FLAMEL TECHNOLOGIES SA [FR] FLAMEL TECH SA [FR]) 11 mai 2007 (2007-05-11) le document en entier -----	1-3,6-11
X	US 2002/068365 A1 (KUHRTS ERIC H [US]) 6 juin 2002 (2002-06-06) alinéas [0029] - [0035] revendications; exemples -----	1,2,4,5, 7,9,10
X	US 5 328 697 A (RAMAN SIVA N [US] ET AL) 12 juillet 1994 (1994-07-12) le document en entier -----	1,2,5-11
X	US 2009/263475 A1 (MANNE NAGARAJU [IN] ET AL) 22 octobre 2009 (2009-10-22) revendications; exemples -----	1,2,5-9, 11
X	WO 2011/121823 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; TASAKI HIROAKI [JP]; ISHII TAKUYA [JP]; KASA) 6 octobre 2011 (2011-10-06) revendications; exemples -----	1,2,5-11
X	US 2012/321708 A1 (LIANG LIKAN [US] ET AL) 20 décembre 2012 (2012-12-20) revendications -----	1,2,5-11

Cadre n° II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :

2. ☐ Les revendications n^{os} parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :

3. ☐ Les revendications n^{os} parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre n° III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os} :

4. ☐ Aucune taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os} :

Remarque quant à la réserve ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.

☒ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 3(complètement); 1, 2, 6-11(en partie)

Une composition pharmaceutique se présentant sous forme de granules se comportant comme un pseudo-fluide, lesdits granules comprenant un coeur constitué d'au moins un principe actif, ledit principe actif est le benzoate de sodium et au moins un agent d'enrobage recouvrant ledit coeur, le diamètre moyen des granules étant compris entre 0,2 mm et 1,2 mm.

2. revendications: 4(complètement); 1, 2, 6-11(en partie)

composition pharmaceutique ladite composition se présentant sous la forme de granules se comportant comme un pseudo-fluide, lesdits granules comprenant un coeur constitué d'au moins un principe actif, ledit principe actif est la citrulline et au moins un agent d'enrobage recouvrant ledit coeur, le diamètre moyen des granules étant compris entre 0,2 mm et 1,2 mm.

3. revendications: 5(complètement); 1, 2, 6-11(en partie)

composition pharmaceutique ladite composition se présentant sous la forme de granules se comportant comme un pseudo-fluide, lesdits granules comprenant un coeur constitué d'au moins un principe actif, ledit principe actif est la glycine et au moins un agent d'enrobage recouvrant ledit coeur, le diamètre moyen des granules étant compris entre 0,2 mm et 1,2 mm.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2014/063620

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2009175935	A1	09-07-2009	US 2009175935 A1	09-07-2009
			WO 2008020286 A2	21-02-2008
WO 2008061226	A2	22-05-2008	AU 2007319141 A1	22-05-2008
			CA 2618240 A1	17-05-2008
			DE 07870164 T1	19-02-2009
			EP 1973528 A2	01-10-2008
			EP 2394643 A1	14-12-2011
			ES 2312308 T1	01-03-2009
			JP 5489719 B2	14-05-2014
			JP 2010510241 A	02-04-2010
			US 2008118557 A1	22-05-2008
			US 2011287099 A1	24-11-2011
			US 2011287103 A1	24-11-2011
			US 2012321708 A1	20-12-2012
			US 2014322343 A1	30-10-2014
			WO 2008061226 A2	22-05-2008
FR 2892937	A1	11-05-2007	AU 2006311116 A1	18-05-2007
			BR PI0618502 A2	06-09-2011
			CA 2627058 A1	18-05-2007
			CN 101304752 A	12-11-2008
			EP 1945230 A1	23-07-2008
			FR 2892937 A1	11-05-2007
			JP 5537030 B2	02-07-2014
			JP 2009537456 A	29-10-2009
			KR 20080064905 A	09-07-2008
			KR 20140090222 A	16-07-2014
			WO 2007054378 A1	18-05-2007
			ZA 200803140 A	26-08-2009
US 2002068365	A1	06-06-2002	CA 2338706 A1	10-02-2000
			US 2002068365 A1	06-06-2002
			WO 0006151 A1	10-02-2000
US 5328697	A	12-07-1994	AT 145552 T	15-12-1996
			AU 3661093 A	03-09-1993
			CA 2129754 A1	11-08-1993
			CN 1075253 A	18-08-1993
			DE 69306243 D1	09-01-1997
			DE 69306243 T2	20-03-1997
			DK 0625900 T3	02-06-1997
			EP 0625900 A1	30-11-1994
			ES 2095045 T3	01-02-1997
			JP H08502020 A	05-03-1996
			NZ 249658 A	28-05-1996
			TW 272133 B	11-03-1996
			US 5328697 A	12-07-1994
			WO 9315725 A1	19-08-1993
US 2009263475	A1	22-10-2009	US 2009263475 A1	22-10-2009
			US 2012231073 A1	13-09-2012
WO 2011121823	A1	06-10-2011	AUCUN	
US 2012321708	A1	20-12-2012	AU 2007319141 A1	22-05-2008
			CA 2618240 A1	17-05-2008
			DE 07870164 T1	19-02-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2014/063620

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		EP 1973528 A2	01-10-2008
		EP 2394643 A1	14-12-2011
		ES 2312308 T1	01-03-2009
		JP 5489719 B2	14-05-2014
		JP 2010510241 A	02-04-2010
		US 2008118557 A1	22-05-2008
		US 2011287099 A1	24-11-2011
		US 2011287103 A1	24-11-2011
		US 2012321708 A1	20-12-2012
		US 2014322343 A1	30-10-2014
		WO 2008061226 A2	22-05-2008
