



(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2010/05/28
(87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2010/12/02
(45) **Date de délivrance/Issue Date:** 2020/03/31
(85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2011/11/25
(86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** FR 2010/051039
(87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2010/136740
(30) **Priorités/Priorities:** 2009/05/29 (US61/182,533);
2009/05/29 (FR09/53607)

(51) **Cl.Int./Int.Cl. A61K 31/403** (2006.01),
A61K 9/00 (2006.01), **A61K 9/16** (2006.01),
A61K 9/50 (2006.01)
(72) **Inventeurs/Inventors:**
CASTAN, CATHERINE, FR;
CAISSE, PHILIPPE, FR
(73) **Propriétaire/Owner:**
FLAMEL IRELAND LIMITED, IE
(74) **Agent:** NORTON ROSE FULBRIGHT CANADA
LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.

(54) **Titre : PROCÉDE DE PRÉPARATION DE PARTICULES CREUSES ET LEURS APPLICATIONS**
(54) **Title: METHOD FOR PREPARING HOLLOW PARTICLES, AND USES THEREOF**

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne un procédé de préparation de particules creuses comprenant: 1/ le dépôt par pulvérisation, notamment en lit d'air fluidisé, sur un substrat partiellement soluble dans un milieu liquide M d'un enrobage composé de : 40 à 100% en poids d'au moins un composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5, ledit composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à comprenant au moins un polymère, et; 60 à 0% d'au moins un composé soluble dans l'eau, 2/ l'extraction dans le milieu M d'une partie du substrat, et 3/ le séchage des particules obtenues à l'étape 2. Les particules creuses ainsi obtenues ainsi que leurs utilisations notamment dans des compositions pharmaceutiques flottantes.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2010/136740 A1

(43) Date de la publication internationale
2 décembre 2010 (02.12.2010)

PCT

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/403 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
 PCT/FR2010/051039
- (22) Date de dépôt international :
 28 mai 2010 (28.05.2010)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
 09 53607 29 mai 2009 (29.05.2009) FR
 61/182,533 29 mai 2009 (29.05.2009) US
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33, avenue du
 Dr. Georges Lévy, F-69200 Venissieux (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CASTAN, Catherine** [FR/FR]; Le Verger du Gontey, 55, chemin du May, F-69530 Orlenas (FR). **CAISSE, Philippe** [FR/FR]; 7, chemin du 19 mars 1962, F-69720 St Bonnet De Mure (FR).
- (74) Mandataires : **ROCABOY, Nadine** et al.; Cabinet Plasseraud, 52, rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
 — avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : METHOD FOR PREPARING HOLLOW PARTICLES, AND USES THEREOF

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE PARTICULES CREUSES ET LEURS APPLICATIONS

(57) Abstract : The invention relates to a method for preparing hollow particles, including: 1) spray-depositing, in particular in a fluidized air bed and onto a substrate that is partially soluble in a liquid medium M, a coating containing: 40 to 100 wt % of at least one compound that is insoluble in water having a pH of less than 5 and that comprises at least one polymer; and 60 to 0 % of at least one water-soluble compound; 2) extracting a portion of the substrate in the medium M; and 3) drying the particles obtained in step 2. The invention also relates to the resulting hollow particles and to the uses thereof, in particular in floating pharmaceutical compositions.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de préparation de particules creuses comprenant: 1/ le dépôt par pulvérisation, notamment en lit d'air fluidisé, sur un substrat partiellement soluble dans un milieu liquide M d'un enrobage composé de : 40 à 100% en poids d'au moins un composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5, ledit composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5 comprenant au moins un polymère, et; 60 à 0% d'au moins un composé soluble dans l'eau, 2/ l'extraction dans le milieu M d'une partie du substrat, et 3/ le séchage des particules obtenues à l'étape 2. Les particules creuses ainsi obtenues ainsi que leurs utilisations notamment dans des compositions pharmaceutiques flottantes.



WO 2010/136740 A1

PROCEDE DE PREPARATION DE PARTICULES CREUSES ET LEURS APPLICATIONS.

DOMAINE DE L'INVENTION

5

La présente demande concerne un procédé de préparation de particules creuses. Elle concerne également lesdites particules et leurs applications, en particulier dans la fabrication de systèmes flottants à libération contrôlée de principe actif, notamment de principe actif pharmaceutique.

10

ETAT DE LA TECHNIQUE

Il a déjà été envisagé de préparer des particules de faibles densités pour diverses applications, et notamment pour des applications en pharmacie pour des systèmes pharmaceutiques gastro-rétentifs.

15

Deux approches sont envisagées, la première étant la réalisation de particules poreuses et la seconde la réalisation de particules creuses.

Ainsi, par extrusion sphéronisation (WO 91/18590), on a pu préparer des matrices poreuses de cellulose. En utilisant une poudre de polypropylène mousse, A. Streubel et al. (International Journal of Pharmaceutics 241 (2002) 279-292), ont préparé des microparticules par évaporation de solvant. La même technique a été utilisée avec du polycarbonate [N.J. Joseph et al., Journal of Controlled Release 79 (2002) 71-79]. En utilisant une suspension de cristaux de NaCl ou sucrose dans du polyacide lactique dans une tour d'atomisation à disque tournant (spinning disk atomisation) des gouttelettes sphériques sont formées par centrifugation et le solvant (chloroforme) dissout les cristaux, formant ainsi des microparticules poreuses [Y. Senuma, Biomaterials 21 (2000) 1135-1144]. Ces méthodes mettent en œuvre des solvants chlorés.

Des microparticules de poly(D,L-lactide-co-glycolide) poreuses ont été préparées par atomisation électrodynamique (electrodynamical atomisation) [Jingwey Xie et al., Journal of Colloid and Interface Science, 302 (2006) 103-112].

30

Par ces techniques, il est difficile d'obtenir des particules présentant une forme homogène et présentant une porosité reproductible qui soit essentiellement une porosité fermée. Afin de pallier à ces difficultés, il a été envisagé de préparer plutôt que des particules poreuses, des particules creuses.

Ainsi, des procédés de préparation de billes d'alginate de calcium par des techniques de gélification ionotropique (R.Talukder et R. Fassihi, Drug Development and Industrial Pharmacy, vol.30, n°4 (2004) p.405-412), ou de type grelonnage (prilling) (Y. Murata et al., European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50 (2000) p.221-226) ont été décrits. Les billes obtenues ne présentent pas toutes une bonne sphéricité et résistance mécanique. Elles présentent non pas une seule cavité centrale mais plutôt plusieurs cavités dont la taille est fonction des paramètres du procédé. Plus la taille des cavités est importante, plus leur forme est aléatoire et moins leur résistance mécanique est importante. WO 99/20254 décrit la préparation de microsphères creuses, en l'absence de tout solvant chloré, par émulsion-diffusion de solvant. Cependant, il est difficile de régler tous les paramètres du procédé pour obtenir exclusivement des particules creuses, sans produire conjointement des particules poreuses, voire des particules pleines.

Il existe donc un réel besoin en un procédé permettant la préparation de particules creuses qui présentent des caractéristiques de forme homogènes, une répartition contrôlée de taille et de bonnes caractéristiques de résistance mécanique. En outre, de telles particules peuvent présenter de bonnes caractéristiques de flottabilité.

BREVE DESCRIPTION DE L'INVENTION

Il est du mérite des inventeurs d'avoir trouvé un procédé simple de préparation de particules creuses présentant l'ensemble des caractéristiques souhaitées.

L'invention concerne également lesdites particules creuses ainsi que leurs applications, notamment dans la fabrication de systèmes flottants permettant la libération de substances actives déposées à leur surface. L'invention concerne également lesdits systèmes flottants et des compositions pharmaceutiques à base de tels systèmes flottants.

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

- La figure 1 représente de façon schématique les différentes étapes A à F de préparation des microparticules de matière active à libération contrôlée de l'invention.
- Les Figures 2a et 2b représentent des photographies au microscope électronique à balayage (grossissement x 100) d'une microparticule pleine de l'exemple 1, respectivement en vue de dessus et en coupe transversale.

- Les Figures 3a et 3b représentent des photographies au microscope électronique à balayage (grossissement x 100) d'une particule creuse de l'exemple 1, respectivement en vue de dessus et en coupe transversale.
- La Figure 4 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) de particules pleines obtenues à l'exemple 2.
- La Figure 5 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) de supports creux obtenus à l'exemple 2.
- La Figure 6 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) de particules pleines de l'exemple 3.
- La Figure 7 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) de supports creux obtenus à l'exemple 3.
- La Figure 8 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) de particules à libération prolongée obtenues à l'exemple 4.
- La Figure 9 représente un graphique représentant la fraction de particules selon l'exemple 3 (triangle noir) et de supports creux préparés selon l'exemple 2 (carré blanc) et l'exemple 3 (triangle blanc) qui restent à la surface du milieu liquide en fonction du temps.
- La Figure 10 représente un graphique représentant la fraction de particules ou de supports creux qui restent à la surface du milieu liquide en fonction du temps selon l'exemple 4 (carré noir), l'exemple 5 (carré blanc), l'exemple 6 (losange noir) et l'exemple 7 (triangle noir).
- La Figure 11 représente un graphique représentant le profil de dissolution in vitro de particules à libération contrôlée de carvédilol phosphate de l'exemple 4.
- La Figure 12 représente un graphique représentant le profil de dissolution in vitro de particules à libération contrôlée de carvédilol phosphate de l'exemple 5.
- La Figure 13 représente un graphique représentant le profil de dissolution in vitro de particules à libération contrôlée de l'exemple 6.
- La Figure 14 représente un graphique représentant le profil de dissolution in vitro de particules à libération contrôlée de l'exemple 7.

- La Figure 15 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 3,2 x 1,6) des supports creux obtenus à l'exemple 8.
- La Figure 16 représente un graphique représentant le profil de dissolution in vitro de particules à libération contrôlée de l'exemple 8.
- 5 - La Figure 17 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 3,2 x 1,6) des particules pleines obtenues à l'exemple 9.
- La Figure 18 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 3,2 x 1,6) des supports creux obtenus à l'exemple 9.
- La Figure 19 représente les substrats d'acide acétyl salicylique utilisés à
10 l'exemple 10.
- La Figure 20 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) des particules pleines obtenues à l'exemple 10.
- La Figure 21 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) de supports creux obtenus à l'exemple 10.
- 15 - La Figure 22 représente les substrats d'acide acétyl salicylique utilisés à l'exemple 11.
- La Figure 23 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) des particules pleines obtenues à l'exemple 11.
- La Figure 24 représente une photographie au microscope binoculaire
20 (grossissement 1,6 x 1,6) de supports creux obtenus à l'exemple 11.
- La Figure 25 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) des particules pleines obtenues à l'exemple 16.
- La Figure 26 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) de supports creux obtenus à l'exemple 17.

25

DESCRIPTION DETAILLÉE DE L'INVENTION

Définitions

Par "masse volumique" il est entendu la masse volumique apparente après
30 tassement, selon la définition de la pharmacopée européenne (chapitre 02.09.34 édition 6.4). La masse volumique apparente d'une poudre est la masse moyenne par unité de volume, ce volume incluant la fraction solide de la poudre, la porosité intra granulaire et

la porosité inter granulaire. Cette valeur dépendant de la méthode de mesure, la méthode utilisée est décrite ci-dessous en relation avec le chapitre TESTS.

Au sens de l'invention et dans tout le présent exposé, le terme « principe actif » couvre non seulement le principe actif en tant que tel mais aussi ses sels, ses énantiomères, ses isomères, ses solvates ou ses formes polymorphes.

On utilise ou bien le terme « enrobage » ou bien le terme « pelliculage » pour désigner une couche recouvrant de façon complète et homogène le support ou la particule.

L'enrobage est dit « à libération contrôlée » quand il permet de modifier, retarder ou prolonger la libération du principe actif.

On entend par « particule creuse », une particule comprenant un enrobage qui délimite une partie centrale interne comprenant une unique cavité vide dont le volume correspond à au moins 20% du volume de la zone centrale, de préférence au moins 30%, de préférence au moins 40%, de préférence au moins 50%, de préférence au moins 60%, de préférence au moins 70%, de préférence au moins 80%, de préférence au moins 90%, de préférence environ 100% du volume de la partie centrale.

On entend par « cavité vide » une cavité qui contient essentiellement de l'air.

Procédé de préparation des particules creuses :

L'invention porte sur un procédé de préparation de particules creuses, qui comprend :

1/ le dépôt sur un substrat partiellement soluble dans un milieu liquide M d'un enrobage composé de :

- 40 à 100% en poids, de préférence de 70 à 100% en poids d'au moins un composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5, ledit composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5 comprenant au moins un polymère, et
- 60 à 0%, de préférence de 30 à 0% en poids d'au moins un composé soluble dans l'eau, et

2/ l'extraction dans le milieu M d'une partie du substrat,

3/ éventuellement le séchage des particules obtenues à l'étape 2.

Par « partiellement soluble dans le milieu M » on entend un substrat dont au moins 50% en poids, de préférence au moins 75% et plus préférentiellement au moins 85% en poids peut être solubilisé dans le milieu M. De façon avantageuse, 50% en poids du substrat est dissous en moins de 48 h, de préférence en moins de 24 h et plus
5 préférentiellement encore en moins de 12 h. Bien entendu, ce degré de solubilité pourra être modifié en faisant varier la température du milieu M dans lequel le substrat est partiellement dissous.

Le dépôt d'enrobage réalisé à l'étape 1) est un dépôt physique, c'est-à-dire que l'enrobage est appliqué sans faire intervenir de nouvelles liaisons covalentes. Ainsi le
10 dépôt physique de l'enrobage ne comprend pas le dépôt par polymérisation.

Le procédé de préparation des particules creuses conforme à l'invention est représenté schématiquement sur la figure 1, sur laquelle, les produits représentés par les lettres A, B et C représentent respectivement des produits obtenus à l'issue des étapes 1/,
2/ et 3/.

15 Ainsi, la particule pleine 1, obtenue à l'issue de l'étape 1/, comprend un substrat 2 enrobé par une couche 3. Le substrat est ensuite extrait et le produit obtenu 4 est représenté en B. Ce produit 4 comprend en sa partie centrale 5 délimitée par la couche 3, le milieu d'extraction M. Ce produit 4 est ensuite séché dans l'étape 3 du procédé selon l'invention pour donner en C, une particule creuse 6 comprenant une enveloppe ou
20 enrobage 8, délimitant une cavité centrale 7 vide. Le substrat est un substrat solide, qui peut se présenter sous n'importe quelle forme géométrique. De préférence, le substrat est sensiblement sphérique.

La présente invention a ainsi pour objet un procédé de préparation d'une particule creuse 6, qui comprend les étapes suivantes:

- 25 1) dépôt physique sur un substrat 2 partiellement soluble dans un milieu liquide M d'un enrobage 3 composé de :
- 40 à 100% en poids, de préférence de 70 à 100% en poids d'au moins un composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5, ledit composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5 comprenant au moins un polymère, et
 - 30 – 60 à 0%, de préférence de 30 à 0% en poids d'au moins un composé soluble dans l'eau,
- pour obtenir une particule pleine 1 comprenant un substrat 2 enrobé d'une couche 3,

- 2/ Mise en contact de ladite particule 1 avec ledit liquide M de manière à extraire par dissolution tout ou partie du substrat hors de la particule 1 afin d'obtenir une particule 4 comprenant une partie centrale 5 dans laquelle le substrat extrait est remplacé par du liquide d'extraction M et qui est délimitée par la couche 3,
- 5 3/ Séchage de la particule 4 pour éliminer le liquide d'extraction M de la partie centrale 5 et ainsi obtenir une particule creuse 6 possédant une unique cavité vide 7 entourée d'un enrobage 8.

De préférence, le dépôt physique de l'enrobage 3 sur le substrat 2 est réalisé par
10 pulvérisation liquide (spray coating) de préférence en lit d'air fluidisé.

De préférence, la mise en contact se fait par immersion de la particule 1 dans le liquide M. Dans la pratique, le dépôt physique de l'enrobage se fait par pulvérisation liquide de la solution ou de la suspension d'enrobage sur une pluralité ou un ensemble de particules individuelles de substrat.

15 Selon un mode de réalisation particulier, le procédé selon l'invention est mis en œuvre en utilisant des substrats choisis parmi des substances de grade pharmaceutique, qui comprennent notamment les matériaux choisis dans le groupe comprenant le saccharose, le sucrose, les sphères de sucre, le mannitol, le maltitol, le lactose, le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, et leurs mélanges. D'autres éléments peuvent entrer
20 dans la composition des substrats, notamment des charges, agents de compression, lubrifiants, colorants, liants, désintégrants, etc.

De préférence, le diamètre moyen équivalent en volume mesuré à 0,1 bar du substrat utilisé dans le procédé selon l'invention est supérieur ou égal à 50 μm , de préférence compris entre 50 μm et 1000 μm , ou encore préférentiellement compris entre
25 50 μm et 500 μm .

Le milieu M peut être n'importe quel milieu liquide. On préférera utiliser un milieu de grade alimentaire, cosmétique ou pharmaceutique de façon à pouvoir utiliser les particules creuses obtenues dans de tels domaines techniques.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, le milieu M est un milieu
30 aqueux, de préférence dépourvu de solvant organique. L'utilisation d'un milieu M aqueux comme milieu d'extraction est tout à fait avantageuse pour des raisons évidentes de coût et de disponibilité.

Le milieu M permet la dissolution au moins partielle du substrat. De préférence, lors de l'étape 2) du procédé de l'invention, au moins 20% en poids, de préférence au moins 30%, de préférence au moins 40%, de préférence au moins 50%, de préférence au moins 60%, de préférence au moins 70%, de préférence au moins 80%, de préférence au moins 90%, de préférence environ 100% en poids du substrat est extrait hors de la particule 1.

Le milieu M peut avantageusement être additionné d'un tensio-actif, notamment d'un tensio-actif anionique, non ionique ou cationique. Un tel tensio-actif est mis en œuvre pour augmenter la mouillabilité des particules enrobées de façon à favoriser leur perméabilité et donc l'extraction par dissolution du substrat. Il permet en outre de limiter l'agrégation des particules enrobées entre elles.

En fonction du type d'enrobage et du substrat choisis, l'homme du métier est en mesure de choisir le milieu M et le tensio-actif les plus appropriés. Bien entendu, on préférera utiliser des grades de tensio-actifs adaptés à l'utilisation finale envisagée.

Afin d'optimiser la vitesse d'extraction du substrat, le milieu M peut être chauffé si besoin, ou bien on peut en modifier le pH si la solubilité du substrat est pH dépendante.

La dissolution du substrat pourra être totale, mais il est également possible de stopper la dissolution avant la dissolution complète de façon à limiter la durée de cette étape du procédé de préparation.

La durée de l'extraction du substrat à l'étape 2) du procédé de l'invention devra être suffisante pour que l'on obtienne des particules creuses, c'est-à-dire des particules présentant une cavité centrale unique tel que définie précédemment.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, l'une des caractéristiques des particules creuses obtenues selon le procédé de l'invention est leur capacité à flotter dans le milieu dans lequel elles sont mises en œuvre. Ainsi, la dissolution du substrat devra être suffisante pour obtenir des particules creuses ayant la masse volumique appropriée pour permettre leur flottaison.

La quantité d'enrobage appliquée sur le substrat doit être suffisante pour permettre aux particules creuses obtenues de présenter une résistance mécanique suffisante. De façon avantageuse, la quantité d'enrobage devra en outre être assez faible pour que lesdites particules creuses puissent flotter dans le milieu dans lequel elles seront utilisées.

La quantité d'enrobage est définie par le taux d'enrobage ou taux de pelliculage TP₁ des substrats qui est calculé de la façon suivante

$$TP_1 = \frac{\text{poids de l'enrobage}}{\text{poids des particules enrobées}} \times 100$$

les valeurs étant exprimées par rapport à la matière sèche.

5 Ce taux d'enrobage TP₁ est compris entre 5 et 90%, de préférence 10 à 60% et de préférence 15 à 40%. Si l'on se réfère à la figure 1, ce taux d'enrobage est égal au poids de la couche 3 divisé par le poids de la particule 1, l'ensemble étant calculé par rapport à la matière sèche des différents composants.

10 Ce taux d'enrobage TP₁ est tel que lesdites particules creuses présentent une masse volumique inférieure ou égale à 0,6 g/mL, de préférence inférieure ou égale à 0,5 g/mL, et plus préférentiellement encore inférieure ou égale à 0,4 g/mL.

De préférence, l'épaisseur de l'enrobage de la particule creuse selon l'invention est supérieure ou égale à 5 µm, de préférence supérieure ou égale à 10 µm.

15 D'autres propriétés de l'enrobage sont de nature à aider l'homme du métier dans la sélection de ce dernier. En particulier, on peut citer l'homogénéité de l'enrobage, c'est-à-dire son épaisseur constante sur toute la surface du substrat, la facilité d'application, l'aptitude à pouvoir être lui-même recouvert d'un autre enrobage de nature identique ou différente et son caractère hydrophobe.

20 Selon la nature du substrat et selon l'application envisagée, l'enrobage pourra être de nature très diverse.

On pourra choisir le polymère insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5 parmi les polymères filmogènes habituellement utilisés pour contrôler la libération, et connus de l'homme du métier, tels que les alkyl celluloses, plus particulièrement l'éthylcellulose, la carboxyméthyléthyl cellulose (CMEC), la carboxyméthyl cellulose, les esters de cellulose tels que l'acétate de cellulose, l'acétate phtalate de cellulose, l'acétate butyrate de cellulose, l'acétate succinate de cellulose, l'acétate trimellitate de cellulose, l'acétate succinate d'hydroxypropylméthyl cellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthyl cellulose, les copolymères d'acide (méth)acrylique tels que la famille des Eudragit L, FS, S, RL, RS, RD, NE de la Société Evonik, (Darmstadt) ou les produits équivalents d'autres fournisseurs, l'acétate phtalate de polyvinyle, la gomme shellac. On peut mettre en œuvre 30 un seul de ces polymères ou bien plusieurs.

Selon un mode de réalisation avantageux, le polymère insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5 représente 30 à 100% des composés insolubles dans l'eau à pH inférieur à 5 de l'enrobage.

On pourra choisir les composés insolubles dans l'eau à pH inférieur à 5 parmi les
5 cires et corps gras solides au moins jusqu'à 37°C, tels que les huiles végétales hydrogénées, le palmitate de glycéryle, le béhénate de glycéryle, ou parmi les plastifiants hydrophobes tels que le sebacate de dibutyle, le phtalate de dibutyle, le phtalate de diméthyle, le citrate de tributyle.

On pourra choisir les composés solubles dans l'eau parmi les excipients connus
10 pour cette qualité, comme le lactose, le mannitol, le maltitol, les sucres, mais aussi des polymères tels que polyvinylpyrrolidone (PVP); les dérivés solubles de la cellulose tels que l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC), la méthyl cellulose, l'hydroxyéthyl cellulose, l'hydroxyéthylméthyl cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthyl cellulose sodique; l'isomalt; la maltodextrine; les poloxamers; le polyéthylène glycol; le
15 polyvinylalcoool; le copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle; la gomme xanthane; la gomme d'acacia; la gomme carraghenane; la gomme guar; la gomme de caroube; l'agar-agar; le polydextrose; les copolymères de méthylvinyl éther et d'anhydride maléique ou d'acide maléique, et leurs mélanges, ou parmi les plastifiants hydrophiles tels que le triacétate de glycéryle, le triéthylcitrate, les tensioactifs. Ces composés
20 pourront bien entendu être utilisés en tant que composé soluble unique, ou plus préférentiellement en mélange.

L'enrobage peut en outre contenir des charges, tensio-actifs, colorants, etc. et tout autre excipient connu de l'homme de l'art.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'enrobage appliqué sur le substrat peut
25 être un enrobage habituellement utilisé comme enrobage à libération contrôlée. En particulier, ceux décrits dans les brevets EP 0 709 087, WO 03/030878, EP 1 524 968, EP 1 524 969 et PCT/FR2009/050719.

Ainsi, selon une variante de l'invention, l'enrobage comprend
au moins un polymère P1 filmogène insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5,
30 au moins un polymère P2 soluble dans l'eau, au moins un plastifiant PL, et éventuellement au moins un agent tensioactif et/ou un lubrifiant.

Plus spécifiquement, cet enrobage comprend :

- 50 à 90 % d'un polymère P1 filmogène insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5, choisi dans le groupe comprenant les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, notamment l'éthylcellulose, l'acétate de cellulose, l'acétate butyrate de cellulose, les copolymères d'ammonio(méth)acrylate de type A ou B, les copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle, et leurs mélanges ,
- 2 à 25 %, de préférence 5 à 15 %, d'un polymère P2 soluble dans l'eau choisi dans le groupe comprenant la polyvinylpyrrolidone (PVP); les dérivés solubles de la cellulose tels que l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC), la méthyl cellulose, l'hydroxyéthyl cellulose, l'hydroxyéthylméthyl cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthyl cellulose sodique; l'isomalt; la maltodextrine; les poloxamers; le polyéthylèneglycol; le polyvinylalcool; le copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle; la gomme xanthane; la gomme d'acacia; la gomme carraghenane; la gomme guar; la gomme de caroube; l'agar-agar, le polydextrose, les copolymères de méthylvinyl éther et d'anhydride maléique ou d'acide maléique et leurs mélanges, de préférence ce polymère étant la polyvinylpyrrolidone ;
- 2 à 20 %, de préférence 4 à 15 % de plastifiant PL choisi dans le groupe comprenant les esters de glycérol, les phtalates, les citrates, les sébacates, notamment le sébacate de dibutyle, les esters d'alcool cétylique, l'huile de ricin, le poly éthylène glycol et leurs mélanges ;
- 0 à 20 %, de préférence 2 à 15 %, de lubrifiant et/ou agent tensioactif choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium ou l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, et leurs mélanges.

Plus particulièrement, dans cet enrobage, P1 est choisi dans le groupe comprenant l'éthylcellulose, l'acétate de cellulose, l'acétate butyrate de cellulose, les copolymères d'ammonio(méth)acrylate de type A ou B, les copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle, P2 est de préférence une polyvinylpyrrolidone et le plastifiant PL est de préférence l'huile de ricin ou le sébacate de dibutyle.

A titre d'exemple, un tel enrobage peut comprendre 50 à 90 % d'éthylcellulose, 2 à 25 % de polyvinylpyrrolidone et 2 à 20 % d'huile de ricin.

Selon une autre variante de l'invention, l'enrobage comprend un polymère hydrophile A porteur de groupements ionisés à pH neutre et un composé B hydrophobe, cristallin à l'état solide et ayant une température de fusion $T_{FB} \geq 40^{\circ}\text{C}$, de préférence T_{FB}

$\geq 50^{\circ}\text{C}$ et plus préférentiellement encore telle que $40^{\circ}\text{C} \leq T_{\text{TB}} \leq 90^{\circ}\text{C}$, le rapport pondéral B/A étant compris entre 0,25 et 1,5, de préférence entre 0,5 et 1.

Plus spécifiquement, dans cet enrobage, A est choisi dans le groupe comprenant les dérivés de la cellulose : l'acétate phtalate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthyl cellulose, l'acétate succinate d'hydroxypropylméthyl cellulose; les copolymères d'acide (méth)acrylique et d'ester alkylique (méthylique) d'acide (méth)acrylique (EUDRAGIT® S ou L) et leurs mélanges, et B est choisi dans le groupe comprenant les huiles végétales hydrogénées, les triglycérides, et leurs mélanges. Les triglycérides étant des produits naturels modifiés, il est entendu que les triglycérides peuvent contenir minoritairement notamment des mono- et/ou diglycérides.

Selon une autre variante, les quantités de P1, P2 et PL satisfont aux caractéristiques suivantes : la fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage est comprise entre 40 et 90%, la fraction massique en poids sec P2/P1+P2 est comprise entre 15 et 60% et la fraction massique en poids sec PL/P1+PL est comprise entre 1 et 30%.

Selon encore une autre variante, l'enrobage comprend un matériau composé d'au moins :

- 10 à 75 % en poids par rapport au poids total dudit enrobage d'au moins un polymère A insoluble dans l'eau à $\text{pH} < 5$,
- 25 à 90 % en poids par rapport au poids total dudit enrobage d'au moins un polymère B possédant une valeur de pH de solubilisation variant dans la plage de pH de 5 à 7 et
- 0 à 25 % en poids par rapport au poids total dudit enrobage d'au moins un plastifiant,

lesdits polymères A et B étant présents dans un rapport pondéral polymère(s) B/polymère(s) A au moins égal à 0,25.

Le polymère A est choisi parmi l'éthylcellulose, l'acétate butyrate de cellulose, l'acétate de cellulose, les copolymères d'ammonio (méth)acrylate, de type A ou de type B, les esters d'acides poly(méth)acryliques, et leurs mélanges et le polymère B est choisi parmi le(s) copolymère(s) d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle, le(s) copolymère(s) d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, les dérivés cellulosiques tels que l'acétate phtalate de cellulose, l'acétate succinate de cellulose, l'acétate trimellilate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthyl cellulose, l'acétate succinate

d'hydroxypropylméthyl cellulose, la gomme shellac, l'acétate phtalate de polyvinyle, et leurs mélanges.

De façon préférée, cet enrobage est formé d'au moins un mélange d'éthylcellulose, d'acétate butyrate de cellulose ou de copolymère d'ammonio
5 (méth)acrylate de type « A » ou « B » avec au moins un copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle ou d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle ou un de leurs mélanges.

L'enrobage est appliqué par tout procédé classiquement utilisé pour l'enrobage de particules et notamment par pulvérisation (spray coating) en lit d'air fluidisé.

10 Le procédé conforme à l'invention comprend une étape 3/ de séchage des particules obtenues après l'extraction du substrat.

Selon un mode de réalisation particulier, l'étape 3/ de séchage est conduit en deux séquences, une première séquence de séchage à l'étuve ventilée puis une deuxième séquence de séchage en lit d'air fluidisé.

15 Le fait d'utiliser un tel séchage en deux séquences permet de commencer le séchage de façon lente et douce sans entraîner de chocs entre les particules creuses afin de limiter tout risque de déchirure de la coque formée par l'enrobage autour du substrat qui a été dissous.

Une fois que l'enrobage ou coque est solidifié, les particules creuses peuvent être
20 soumises à des chocs sans risquer de déchirure. Le séchage peut donc être terminé dans un sécheur à lit d'air fluidisé.

L'invention porte également sur les particules creuses pouvant être obtenues selon le procédé décrit précédemment.

Les particules creuses selon l'invention présentent une résistance mécanique telle
25 que déterminée par leur friabilité mesurée par un test de friabilité (donné ci-après dans le chapitre TESTS), inférieure à 30 %, de préférence inférieure à 20 %, et plus préférentiellement inférieure à 10 %.

Une telle résistance mécanique est nécessaire pour que les particules creuses résistent aux chocs et diverses contraintes qu'elles devront subir au cours de leurs
30 utilisations.

Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation desdites particules creuses comme supports d'une matière active ou principe actif alimentaire, cosmétique,

phytopharmaceutique ou pharmaceutique, ladite matière active étant éventuellement protégée par un enrobage à libération contrôlée.

De telles particules sont représentées en D et F sur la Figure 1. En D, est représentée une particule creuse 8 sur laquelle est déposée une couche d'actif 10. En F, est représentée une particule creuse comprenant une couche d'actif 10 recouverte d'un enrobage à libération contrôlée 14. Sur ce schéma, est disposée une couche de protection 12 séparant la couche d'actif 10 de l'enrobage à libération contrôlée 14, cette couche de protection étant optionnelle.

Le principe actif est disposé sur la surface du cœur flottant, éventuellement à l'aide d'un liant, formant ainsi une couche de principe actif qui sera recouverte de l'enrobage à libération contrôlée. Ce liant permet une meilleure adhésion du principe actif sur le support neutre. Parmi les différents liants connus de l'homme de l'art, les polymères hydrosolubles sont utilisés selon un mode de réalisation avantageux de cette invention, tels que les polymères d'hydroxypropylcellulose (Klucel^{mc} de la société Aqualon), d'hydroxypropylméthylcellulose (Methocel^{mc} de BASF), de povidone (Plasdone^{mc} d'ISP ou Kollidon® de BASF), les polysaccharides, les gommes d'acacia, d'Agar, de Caroube et semblables. La nature du liant sélectionné pourra dépendre de sa compatibilité chimique avec le principe actif. D'un point de vue quantitatif ce liant est utilisé dans des proportions de 5 à 95%, de préférence de 5 à 50% et plus préférentiellement encore de 5 à 20% de la couche de principe actif. La couche de principe actif peut également contenir d'autres excipients classiquement utilisés par l'homme du métier. On peut citer notamment les agents dispersants, les tensio-actifs, les conservateurs, les tampons, les agents protecteurs, les charges, les colorants, et leurs mélanges.

Les particules creuses pourront être mises en œuvre dans un milieu liquide où elles pourront flotter.

Les particules creuses selon l'invention présentent avantageusement une flottabilité F telle que mesurée selon le test de flottaison décrit ci-après dans le chapitre TESTS, supérieure ou égale à 50 % après au moins 1 h, de préférence supérieure ou égale à 50 % après au moins 4 h.

Leur masse volumique apparente est alors inférieure ou égale à 0,6 g/mL, de préférence inférieure ou égale à 0,5 g/mL, et plus préférentiellement encore inférieure ou égale à 0,4 g/mL.

De préférence, le diamètre moyen équivalent en volume mesuré à 0,1 bar du substrat utilisé dans le procédé selon l'invention est supérieur ou égal à 50 µm, de préférence compris entre 50 µm et 1000 µm, ou encore préférentiellement compris entre 50 µm et 500 µm. L'invention porte alors sur des particules enrobées comprenant les
5 particules creuses décrites précédemment sur la surface desquelles est déposée au moins une substance active, éventuellement recouverte d'un enrobage à libération contrôlée. Selon un mode de réalisation particulier, ces particules enrobées sont conçues pour pouvoir flotter.

Afin de permettre cette flottaison, la quantité d'enrobage à libération contrôlée ne
10 doit pas être trop importante. Cette quantité est déterminée par le taux de pelliculage TP₂ qui est calculé selon l'équation :

$$TP_2 = \frac{\text{poids de l'enrobage à libération contrôlée}}{\text{poids total des particules enrobées}} \times 100$$

Ainsi, si l'on se réfère à la figure 1, on voit que TP₂ correspond au poids de la
15 couche 14 sur le poids total de la microparticule creuse 13.

TP₂ est compris entre 5 et 50 %, de préférence 10 et 40 % et plus préférentiellement entre 15 et 30 %.

La masse volumique apparente des particules enrobées est alors inférieure ou égale à 0,7 g/mL, de préférence inférieure ou égale à 0,6 g/mL, et plus préférentiellement
20 encore inférieure ou égale à 0,5 g/mL.

L'invention concerne également les formulations comprenant des particules enrobées comportant au moins un principe actif et éventuellement un enrobage à libération contrôlée dudit principe actif disposés à la surface des particules creuses décrites ci-dessus.

25 Dans ces formulations, les particules enrobées ont un diamètre moyen équivalent en volume mesuré à 0,1 bar compris entre 50 et 4000 µm, notamment compris dans l'une des plages suivantes : 50 à 500 µm, 500 à 1000 µm, 1000 à 4000µm.

Une application particulièrement intéressante des compositions actives de l'invention est celle du domaine pharmaceutique où il peut être utile pour certaines
30 substances actives d'augmenter leur temps de séjour dans l'estomac afin d'optimiser leur biodisponibilité.

Une solution déjà connue pour augmenter ce temps de séjour dans l'estomac est de mettre en œuvre des compositions pharmaceutiques aptes à flotter à la surface du liquide gastrique. Des compositions présentant cette propriété sont décrites notamment dans la demande de brevet déposée ce jour par la Demanderesse sous le n° FR 2945947.

5 Ainsi, la présente invention concerne une composition multiparticulaire telle que décrite précédemment comprenant une pluralité de particules selon l'invention dans laquelle le principe actif est un principe actif pharmaceutique.

Principe actif pharmaceutique

10 De telles compositions pharmaceutiques sont particulièrement avantageuses pour les principes actifs présentant une fenêtre d'absorption courte ou présentant une absorption préférentielle dans l'estomac. Ils peuvent également présenter un avantage pour les principes actifs ayant une activité locale dans l'estomac.

15 Enrobage à libération contrôlée

L'enrobage à libération contrôlée est appliqué sur les particules par des techniques connues de l'homme du métier, par exemple pour la technique de l'enrobage par pulvérisation (spray coating) en lit d'air fluidisé.

20 Tout type d'enrobage conférant une libération contrôlée peut être mis en œuvre dans les compositions pharmaceutiques de l'invention.

L'homme du métier est capable d'ajuster la nature de l'enrobage et le taux de pelliculage pour obtenir le profil de dissolution souhaité.

25 Ainsi, selon une variante de l'invention, l'enrobage à libération contrôlée comprend :

- au moins un polymère P1 filmogène insoluble dans l'eau choisi dans le groupe comprenant les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, notamment l'éthylcellulose, l'acétate de cellulose, l'acétate butyrate de cellulose, les
- 30 copolymères d'ammonio(méth)acrylate de type A ou B, les copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle et leurs mélanges,
- au moins un polymère P2 soluble dans l'eau choisi dans le groupe comprenant la polyvinylpyrrolidone (PVP); les dérivés solubles de la cellulose tels que

- l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC), la méthyl cellulose, l'hydroxyéthyl cellulose, l'hydroxyéthylméthyl cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthyl cellulose sodique; l'isomalt; la maltodextrine; les poloxamers; le polyéthylène glycol; le polyvinylalcool; le copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle; la gomme xanthane; la gomme d'acacia; la gomme carraghénane; la gomme guar; la gomme de caroube; l'agar-agar, le polydextrose, les copolymères de méthylvinyl éther et d'anhydride maléique ou d'acide maléique et leurs mélanges, de préférence ce polymère étant la polyvinylpyrrolidone,
- au moins un plastifiant PL choisi dans le groupe comprenant les esters de glycérol, les phtalates, les citrates, les sébacates, notamment le dibutylsébacate, les esters d'alcool cétylique, l'huile de ricin, le polyéthylène glycol et leurs mélanges, et
 - éventuellement au moins un agent tensioactif et/ou un lubrifiant choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, et leurs mélanges.

Plus spécifiquement, cet enrobage peut comprendre :

- 50 à 90 % de polymère P1 filmogène insoluble dans l'eau,
- 2 à 25 %, de préférence 5 à 15 %, de polymère P2 soluble dans l'eau,
- 2 à 20 %, de préférence 4 à 15 % de plastifiant PL et
- 0 à 20 %, de préférence 2 à 15 % de lubrifiant et/ou agent tensioactif

Plus particulièrement, dans cet enrobage, P1 est choisi dans le groupe comprenant l'éthylcellulose, l'acétate de cellulose, l'acétate butyrate de cellulose, les copolymères d'ammonio(méth)acrylate de type A ou B, les copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle, P2 est de préférence une polyvinylpyrrolidone et le plastifiant PL est de préférence l'huile de ricin ou le sébacate de dibutyle.

A titre d'exemple, un tel enrobage peut comprendre 50 à 90 % d'éthylcellulose, 2 à 25 % de polyvinylpyrrolidone et 2 à 20 % d'huile de ricin.

Selon une autre variante de l'invention, l'enrobage à libération contrôlée comprend un polymère hydrophile A porteur de groupements ionisés à pH neutre et un composé B hydrophobe, cristallin à l'état solide et ayant une température de fusion $T_{FB} \geq 40^\circ\text{C}$, de préférence $T_{FB} \geq 50^\circ\text{C}$ et plus préférentiellement encore telle que $40^\circ\text{C} \leq T_{FB} \leq 90^\circ\text{C}$, le rapport pondéral B/A étant compris entre 0,25 et 1,5, de préférence entre 0,5 et 1.

Cet enrobage permet une libération du principe actif qui est à la fois retardée et contrôlée. Plus spécifiquement, dans cet enrobage, A est choisi dans le groupe comprenant les dérivés de la cellulose : acétate phtalate de cellulose, phtalate d'hydroxypropyl méthylcellulose, acétate succinate d'hydroxypropyl méthylcellulose; 5 les copolymères d'acide (méth)acrylique et d'ester alkylique (méthylique) d'acide (méth)acrylique (EUDRAGIT ® S ou L) et leurs mélanges, et B est choisi dans le groupe comprenant les huiles végétales hydrogénées, les triglycérides, et leurs mélanges. Les triglycérides étant des produits naturels modifiés, il est entendu que les triglycérides peuvent contenir minoritairement notamment des mono- et/ou diglycérides.

10 Selon une autre variante, les quantités de P1, P2 et PL satisfont aux caractéristiques suivantes : la fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage est comprise entre 40 et 90%, la fraction massique en poids sec P2/P1+P2 est comprise entre 15 et 60% et la fraction massique en poids sec PL/P1+PL est comprise entre 1 et 30%.

15 Selon encore une autre variante, l'enrobage à libération contrôlée comprend un matériau composé d'au moins :

- 10 à 75 % en poids par rapport au poids total dudit enrobage d'au moins un polymère A insoluble dans l'eau,
- 25 à 90 % en poids par rapport au poids total dudit enrobage d'au moins 20 un polymère B possédant une valeur de pH de solubilisation variant dans la plage de pH de 5 à 7 et
- 0 à 25 % en poids par rapport au poids total dudit enrobage d'au moins un plastifiant,

lesdits polymères A et B étant présents dans un rapport pondéral polymère(s) 25 B/polymère(s) A au moins égal à 0,25.

Le polymère A est choisi parmi l'éthylcellulose, l'acétate butyrate de cellulose, l'acétate de cellulose, les copolymères d'ammonio (méth)acrylate, de type A ou de type B, les esters d'acides poly(méth)acryliques, et leurs mélanges et le polymère B est choisi parmi le(s) copolymère(s) d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle, le(s) 30 copolymère(s) d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, les dérivés cellulosiques tels que l'acétate phtalate de cellulose, l'acétate succinate de cellulose, l'acétate trimellilate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, l'acétate succinate

d'hydroxypropylméthylcellulose, la gomme shellac, l'acétate phtalate de polyvinyle, et leurs mélanges.

De façon préférée, cet enrobage est formé d'au moins un mélange d'éthylcellulose, d'acétate butyrate de cellulose ou de copolymère d'ammonio
5 (méth)acrylate de type « A » ou « B » avec au moins un copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle ou d'un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle ou un de leurs mélanges.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, il peut être nécessaire d'appliquer entre la couche de principe actif et la couche d'enrobage à libération
10 contrôlée, une couche supplémentaire ayant un rôle de protection du principe actif, notamment vis-à-vis de l'oxygène ou de l'humidité de l'air, et/ou d'un des composants de la couche d'enrobage. Cette couche supplémentaire pourra être appliquée à raison de quelques pourcents massiques par des techniques connues de l'homme du métier, par exemple par la technique de l'enrobage par pulvérisation (spray coating) en lit d'air
15 fluidisé et consistera principalement en un polymère filmogène choisi parmi les polymères connus de l'homme du métier pour leur rôle de protection, tels que les polymères d'hydroxypropylméthylcellulose ou de polyvinylalcool disponibles auprès de Colorcon Limited (Dartford UK).

Ainsi, selon le choix de l'enrobage et de sa composition, il sera possible d'ajuster
20 la libération du principe actif indépendamment de sa capacité à flotter et donc de synchroniser au mieux cette libération avec le temps de séjour dans l'estomac et la cinétique d'absorption du principe actif. De plus, il est évident que ces systèmes possèdent des avantages par rapport à des systèmes basés sur des matrices gonflantes et gélifiantes, voire effervescentes : les dimensions des particules enrobées restent
25 pratiquement constantes une fois immergées ce qui permet un contrôle et une reproductibilité de la libération, la flottaison est immédiate et ne nécessite pas un temps d'hydratation, de gonflement ou de réaction effervescente pendant lequel la forme ne flotte pas et risque d'être expulsée par le pyllore.

La composition pharmaceutique selon la présente invention peut se présenter sous
30 la forme de sachets, gélules, suspensions, comprimés ou comprimés orodispersibles pour administration orale. Outre les microparticules décrites précédemment, elle peut comprendre des excipients connus de l'homme du métier, tels que notamment des agents

de compression, des liants, désintégrants, lubrifiants, viscosifiants, fluidifiants, colorants, édulcorants, etc.

La présente invention concerne également une méthode de traitement thérapeutique consistant essentiellement à administrer la composition de la présente invention par voie orale.

Mode de préparation des compositions multiparticulaires

Les compositions multiparticulaires selon l'invention peuvent être préparées selon un procédé comprenant les étapes successives suivantes :

- 10 a) sélection de particules creuses selon l'invention ;
- b) application du principe actif, éventuellement en présence d'un liant, sur les particules creuses ;
- c) éventuellement application d'un enrobage de protection sur les particules obtenues à l'étape b) ;
- 15 d) application de l'enrobage à libération contrôlée sur les particules obtenues à l'étape b) ou c).

Ce procédé de préparation est représenté de façon schématique sur la figure 1, chacun des produits obtenus à l'issue des étapes a) à c) étant représenté respectivement en C à F. Ainsi, les particules creuses 6 sont choisies. A la surface de celles-ci on dépose une couche 10 de principe actif et on obtient des particules creuses 9 comprenant un

20 une couche 10 de principe actif et on obtient des particules creuses 9 comprenant un actif. A la surface de ces particules 9, on applique un enrobage de protection 12 pour obtenir les particules 11 représentées en E et finalement, on applique lors de l'étape d) un enrobage 14 à libération contrôlée et on obtient ainsi des particules creuses 13 comprenant un principe actif à libération contrôlée, représentées en F sur la figure 1.

25 Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, il peut être nécessaire d'appliquer entre la couche de principe actif et la couche d'enrobage à libération contrôlée, une couche supplémentaire ayant un rôle de protection du principe actif, notamment vis-à-vis de l'oxygène ou de l'humidité de l'air, et/ou d'un des composants de la couche d'enrobage. Cette couche supplémentaire pourra être appliquée à raison de

30 quelques pourcents massiques par des techniques connues de l'homme du métier, par exemple par la technique de l'enrobage par pulvérisation (spray coating) en lit d'air fluidisé et consistera principalement en un polymère filmogène choisi parmi les polymères connus de l'homme du métier pour leur rôle de protection, tels que les

polymères d'hydroxypropylméthylcellulose ou de polyvinylalcool disponibles auprès de Colorcon Limited (Dartford UK).

Le procédé peut éventuellement comprendre une étape supplémentaire de mélange avec des excipients, éventuellement suivie d'une étape de compression.

5 L'étape a) de sélection des particules creuses se fait selon les propriétés telles qu'elles sont mentionnées ci-dessus, à savoir leur masse volumique, leur taille, leur résistance mécanique.

Les étapes b), c) et d) sont réalisées à l'aide de techniques classiquement utilisées pour l'enrobage de particules, et notamment par enrobage par pulvérisation (spray
10 coating) notamment en lit d'air fluidisé.

Ce procédé de préparation peut être mis en œuvre facilement sur tout type d'installation d'enrobage de microparticules.

L'invention est décrite plus en détail encore à l'aide des exemples et figures ci-après qui sont non limitatifs et donnés uniquement à titre illustratif.

15

TESTS

Mesure de la masse volumique apparente après tassement

La méthode de mesure est basée sur l'essai du volume apparent décrit dans la pharmacopée européenne, édition 6.4, au chapitre 02.09.34. L'appareillage est constitué
20 d'un appareil de tassement pouvant provoquer par minute 250 chutes d'une hauteur de 3 mm et d'une éprouvette de 250 mL graduée. 100,0 g de poudre sont introduits dans l'éprouvette sèche. Si le volume correspondant est supérieur à 250 cm³ alors une masse de 50 g seulement est introduite. Une lecture du volume de la poudre est effectuée après que 1250 chutes ont été subies. Le rapport entre la masse introduite et le volume lu
25 correspond à la masse volumique apparente tassée, exprimée en g/mL.

Mesure du diamètre moyen équivalent en volume D(4;3)

Le diamètre moyen équivalent en volume est déterminé par diffraction laser ou analyse tamis selon l'échelle de taille à caractériser.

30 Jusqu'à une taille de 1000 µm, la distribution de tailles des particules est mesurée par diffraction laser à l'aide d'un appareil Mastersizer 2000 équipé d'un échantillonneur de poudre sèche (Malvern voie sèche module Scirocco 2000). A partir de la répartition

granulométrie mesurée sur une large gamme, le diamètre moyen équivalent en volume ou $D(4;3)$ est calculé selon la formule suivante :

$$D(4;3) = \Sigma(d^4) / \Sigma(d^3)$$

Pour une taille supérieure à 1000 μm , la méthode par tamisage analytique est utilisée. Le choix de tamis sera aisément fait par l'homme du métier par référence à la Pharmacopée Européenne, édition 6.4, chapitre 02.09.38.

Mesure de la friabilité

Le test de friabilité consiste à mesurer le diamètre $D(4;3)$ à l'aide d'un granulomètre laser par voie sèche à une pression de 0,1 bar (soit $D_{0,1}$), puis à une pression de 2 bars (soit D_2), la friabilité étant égale à :

$$\frac{D_{0,1} - D_2}{D_{0,1}} \times 100$$

Mesure de la flottaison

Les performances des compositions pharmaceutiques ou de leurs constituants (microparticules enrobées, cœurs flottants) sont mesurées à l'aide d'un test de flottaison qui permet d'évaluer non seulement leur aptitude à flotter à la surface du milieu aqueux dans lesquelles elles sont plongées, mais également leur aptitude à remonter à la surface après avoir été plongées au fond du récipient par agitation du milieu. Un tel test consiste à déverser 300 à 500 mg de produit à tester dans 500 mL d'une solution d'acide chlorhydrique de normalité 0,1 N contenant 0,5 % en poids de tensioactif Tween® 80, maintenus à 37 °C pendant la durée du test. Un dispositif de dissolution tel qu'un dissolutest à palette décrit dans la pharmacopée européenne est utilisé. Le milieu est fortement agité à l'aide d'une spatule afin de permettre l'immersion totale du produit. Puis l'agitation est réglée à 50 tours/min pendant l'observation. Après 1 h, 4 h, 6 h et/ou 8 h, on retire les particules flottantes et on les pèse (on obtient une masse M_f) et on récupère les particules ayant coulé et on les pèse (on obtient une masse M_c), on calcule la valeur

$$F = (M_f / M_c + M_f) \times 100.$$

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont déclarées « systèmes flottants », si F est supérieure ou égale à 50 % après au moins 1 heure, de préférence

après au moins 4 h, plus préférentiellement encore après au moins 6 h et encore plus préférentiellement après au moins 8 h.

Mesure de la dissolution du carvedilol phosphate

5 Le suivi de la dissolution du carvedilol phosphate dans le milieu HCl 0,1 N est effectué par mesure de l'absorbance UV à la longueur d'onde de 285 nm dans des cellules de 0,5 cm en comparaison avec une courbe d'étalonnage préalablement établie. Une quantité de particules correspondant à 80 mg environ de carvedilol phosphate est introduite dans 900 mL de milieu, par bol d'appareil de dissolution, équipé de palettes
10 d'agitation tournant à 100 rpm (appareil II de dissolution de la pharmacopée européenne) et maintenu à 37 °C. Un prélèvement automatique est effectué à intervalles prédéterminés, et recyclé après lecture de l'absorbance.

Mesure de la dissolution de la metformine HCl

15 Le suivi de la dissolution de la metformine HCl dans le milieu HCl 0,1 N + 0.5 % Tween® 20 est effectué par mesure de l'absorbance UV à la longueur d'onde de 232 nm dans des cellules de 0,1 cm en comparaison avec une courbe d'étalonnage préalablement établie. Une quantité de particules correspondant à 500 mg environ de la metformine HCl est introduite dans 900 mL de milieu, par bol d'appareil de dissolution, équipé de palettes
20 d'agitation tournant à 100 rpm (appareil II de dissolution de la pharmacopée européenne) et maintenu à 37 °C. Un prélèvement automatique est effectué à intervalles prédéterminés, et recyclé après lecture de l'absorbance.

25 **EXEMPLES**

Dans les exemples, les abréviations suivantes sont utilisées :

- Plasdone^{MC} K29/32 : polyvinylpyrrolidone commercialisée par ISP
- Ethocel^{MC} 7 premium : éthylcellulose commercialisée par Dow Chemicals
- TEC : citrate de triéthyle commercialisé par Morflex
- 30 - Eudragit® L100-55 : copolymère d'acide méthacrylique/ méthacrylate de méthyle commercialisé par la société Evonik
- Lubritab® : huile végétale hydrogénée/huile hydrogénée, commercialisé par la Société JRS Pharma

- Oil Blue N : anthraquinone commercialisée par la Société Sigma Aldrich

Exemple 1 : Fabrication de supports sphériques creux

Dans un réacteur contenant 2250 g d'acétone et 1500 g d'isopropanol, on introduit sous agitation 222 g d'Ethocel^{MC} 7 premium, 24 g d'huile de ricin, 24 g de Plasdone^{MC} K29/32 et 30 g de stéarate de magnésium. La totalité de la préparation est pulvérisée sur 300 g de cristaux de sel (NaCl) à l'aide d'un appareil à lit d'air fluidisé Combi-Coata de GEA-Niro, soit un taux de pelliculage TP1 de 50 %. On obtient ainsi 582 g de microparticules. On observe les microparticules pleines obtenues au microscope électronique à balayage (grossissement x100) et on photographie l'une de ces microparticules entière (figure 2a) et en coupe (figure 2b).

Dans un bécher en inox de 1L, on introduit 1L de tampon KH₂PO₄ 0,05 M pH 7,4 maintenu à 37 °C sous agitation d'une palette à 100 rpm. On verse dans ce milieu de dissolution 500 mg des microparticules obtenues précédemment.

Après 22 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100µm puis séchées à 40°C pendant 15 h dans une étuve ventilée. On observe les supports creux obtenus au microscope électronique à balayage (grossissement x100) et on photographie l'un de ces supports creux en entier (figure 3a) et en coupe (figure 3b). La totalité du sel contenu au départ s'est solubilisée, tout en maintenant l'intégrité de l'enrobage. Le diamètre est d'environ 1000 µm.

Exemple 2 : Fabrication de supports sphériques creux

Dans un réacteur on introduit sous agitation 142,80 g d'Eudragit L100-55, 94,80 g de Lubritab®, 2,40 g d'Oil Blue N dans 2160 g d'isopropanol chaud. Ce mélange est pulvérisé sur 560 g de Suglets 250-355 µm (sphères de sucre) à l'aide d'un appareil à lit d'air fluidisé GLATT GPCG1-1, jusqu'à un taux de pelliculage TP1 de 30 %. On obtient ainsi 795,5 g de microparticules pleines. On observe les microparticules pleines obtenues au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) et on les photographie (Figure 4).

La masse volumique apparente des microparticules pleines ainsi obtenues a été déterminée selon la méthode décrite ci-dessus et est égale à 0,814 g/cm³

Le diamètre moyen en volume à 0,1 bar et 2 bar et la friabilité des microparticules pleines sont obtenus par granulométrie laser au Malvern voie sèche module Scirocco 2000, conformément au test décrit plus haut.

Pression (en bar)	Diamètre [4 ;3] (en μm)
0,1	364
2	365
Friabilité :	0 %

Dans un bécher en inox de 10 L, on introduit 4 L de HCl 0,1 N et on ajoute 20 g de Lutrol® F68. On verse dans ce milieu de dissolution 750 g des particules obtenues
5 précédemment. Le milieu est maintenu à la température ambiante et agité à l'aide d'une hélice à 200 rpm pendant 24 h. On mesure l'indice de réfraction et la concentration en sucre dans la suspension au cours de la dissolution, au temps $t = 0$, $t = 18$ h et $t = 24$ h.

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau ci-dessous :

	Indice de réfraction	Concentration en sucre dans la suspension (en g/L)	% de sucre solubilisé
0	1,3340	0	0,0
18h	1,3350	7,58	5,8
24h	1,3475	111,75	85,1

10

Après 24 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 μm puis séchées à 40 °C pendant 2,5 h dans une étuve ventilée. En sortie d'étuve on récupère 598,9 g de particules que l'on sèche à nouveau en lit d'air fluidisé dans un appareil Glatt GPCG1.1 pendant 6 h 40 min. On obtient alors 303,9 g de supports creux que l'on tamise sur une
15 toile de 630 μm . On obtient 285,4 g de supports creux de diamètre < 630 μm

On observe les supports creux obtenus au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) et on les photographie. La photographie obtenue est donnée sur la Figure 5. La grande majorité du sucre contenu au départ s'est solubilisé, tout en maintenant l'intégrité de la particule.

20 La masse volumique apparente des supports creux ainsi obtenus a été déterminée selon la méthode décrite ci-dessus et est égale à 0,361 g/cm³

Le diamètre moyen en volume à 0,1 bar et 2 bar et la friabilité des supports creux sont obtenus par granulométrie laser au Malvern voie sèche module Scirocco 2000,

conformément au test décrit plus haut. La friabilité est faible et le diamètre moyen obtenu proche de celui des microparticules pleines.

Pression (en bar)	Diamètre [4;3] (en μm)
0,1	381
2	361
Friabilité :	5 %

- 5 300 mg de supports creux obtenus on été testés en flottaison dans HCl 0,1 N + 0,5 % en poids de Tween® 80 selon le test décrit ci-dessus (tableau ci-dessous). Au bout de 6 h, 90 % des supports creux restent encore à la surface du milieu aqueux. La courbe en carrés blancs sur la Figure 9 représente la fraction de supports creux à la surface du milieu aqueux en fonction du temps.

10

temps (h)	Fraction de supports creux à la surface du milieu aqueux
0	100 %
0,5	95 %
1	95 %
1,5	95 %
2	95 %
3	95 %
3,5	95 %
4	90 %
5,5	90 %
6	90 %

Exemple 3 : Fabrication de supports sphériques creux

Dans un bécher de 5 L on dissout 9,6 g de Crémophor® RH40 et 24 g d'huile de ricin dans 1518 g d'acétone et 966 g d'isopropanol sous agitation. On ajoute 33,6 g de
15 Plasdone^{MC} K29-32, puis 172,8 g d'Ethocel^{MC} 20. On ajoute ensuite 276 g d'eau. Ce mélange

est pulvérisé sur 560 g de Suglets 250-355 μm (sphères de sucre) à l'aide d'un appareil à lit d'air fluidisé GLATT GPCG1-1, jusqu'à un taux de pelliculage de 30 %. On obtient ainsi 795,50 g de microparticules pleines.

5 On observe les microparticules pleines obtenues au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) et on les photographie. La photographie obtenue est donnée sur la figure 6.

Le diamètre moyen en volume à 0,1 bar et 2 bar et la friabilité des microparticules pleines sont obtenus par granulométrie laser au Malvern voie sèche module Sirocco 2000, conformément au test décrit plus haut.

10

Pression (en bar)	Diamètre [4;3] (en μm)
0,1	366
2	366
Friabilité :	0%

La masse volumique apparente des microparticules ainsi obtenues est égale à 0,788 g/cm^3 .

15 Le test de flottaison a été effectué dans un tampon pH 4,5 + 0,5% Tween® 80. La majorité des particules coule rapidement. La courbe en triangles noirs de la figure 9 représente la fraction de particules pleines à la surface du milieu aqueux en fonction du temps.

temps (h)	Fraction de particules à la surface du milieu aqueux
0	40 %
0,5	20 %
1	5 %
1,5	5 %
2	5 %
3	5 %
3,5	5 %
4	5 %
5,5	5 %
6	5 %

On prépare 10 kg de tampon phosphate en mélangeant 68,05 g de KH_2PO_4 + 20 g Lutrol® F68 + eau déminéralisée QSP 10 kg.

On verse dans 4 L de tampon phosphate, 700 g des particules obtenues précédemment. Le milieu est maintenu à la température ambiante et agité à l'aide d'une hélice à 250 rpm pendant 24 h. On mesure l'indice de réfraction et la concentration en sucre dans la suspension au cours de la dissolution, au temps $t = 0$, $t = 18$ h et $t = 24$ h.

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau ci-dessous :

	Indice de réfraction	Concentration en sucre dans la suspension (en g/L)	% de sucre solubilisé
0	1,3340	0	0,0
5h	1,3412	60,5	49,4
23h	1,3470	108,8	88,8

10

Après 24 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 μm puis séchées à 50 °C pendant 2,5 h dans une étuve ventilée. En sortie d'étuve on récupère 598,9 g de particules que l'on sèche à nouveau en lit d'air fluidisé dans un appareil Glatt GPCG1.1 pendant 1,5 h. On obtient alors 318,9 g de supports creux que l'on tamise sur tamis de 630 μm . On recueille 293,7 g de particules de diamètre < 630 μm .

15

On observe les supports creux obtenus au microscope binoculaire et on les photographie. La photographie obtenue est donnée sur la figure 7. La grande majorité du sucre contenu au départ s'est solubilisé, tout en maintenant l'intégrité de la particule.

Les supports creux obtenus sont soumis à une granulométrie laser au Malvern voie sèche module Scirocco 2000, qui permet de déterminer leur diamètre moyen en volume à 0,1 bar et 2 bar, et leur friabilité. On obtient :

20

Pression (en bar)	Diamètre (4;3) (en μm)
0,1	393
2	389
Friabilité :	1 %

La masse volumique apparente des supports creux ainsi obtenus a été déterminée selon la méthode décrite ci-dessus et est égale à 0,322

Le test de flottaison a été effectué dans un tampon pH 4,5 + 0,5 % Tween® 80. 75% des particules restent à la surface du milieu aqueux pendant 3,5 h. La courbe en triangles blancs de la figure 9 représente la fraction de supports creux à la surface du milieu aqueux en fonction du temps.

temps (h)	Fraction de particules à la surface du milieu aqueux
0	80 %
0,5	80 %
1	75 %
1,5	75 %
2	75 %
3	75 %
3,5	75 %
4	33 %
5,5	20 %
6	20 %

Exemple 4 : Fabrication de particules flottantes à libération contrôlée de carvédilol phosphate à partir des supports creux de l'exemple 1

Dans un bécher en inox de taille adaptée, on a introduit 480 g d'eau déminéralisée puis 720 g d'éthanol. Dans ce mélange solvant, on a introduit 80 g de Plasdone^{MC} K29/32 et sous agitation, jusqu'à dissolution. Puis on a ajouté 320 g de carvédilol phosphate. Après homogénéisation, le mélange a été versé dans un bécher de 3 L.

Dans un réacteur à lit d'air fluidisé du type Glatt GPCG1-1, on a introduit 400 g de supports creux et on a pulvérisé 1600 g de la suspension de carvédilol phosphate précédemment obtenue. On a alors obtenu 712 g de granules creux comportant du carvédilol phosphate comme principe actif.

Sur ces derniers on a appliqué un enrobage à libération contrôlée de la façon suivante. Dans un bécher en inox on introduit 3 g d'huile de ricin et 8,25 g de TEC, puis 603,75 g d'éthanol sous agitation. On ajoute ensuite 7,5 g de Plasdone^{MC} K29/32 puis 56,25 g d'Ethocel^{MC} 7 premium. On ajoute ensuite 258,75 g d'eau déminéralisée.

Dans un réacteur à lit d'air fluidisé du type Glatt GPCG1-1, on introduit 300 g de granule de carvédilol phosphate et on pulvérise la solution précédemment obtenue de façon à obtenir un taux de pelliculage TP₂ de 20 %.

Les supports creux enrobés obtenus ont été photographiés sous microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6), la photographie résultante est donnée sur la figure 8.

La densité apparente tassée mesurée est de 0,472.

Le diamètre moyen en volume et la friabilité ont été mesurés. Les résultats sont donnés ci-après :

10

Pression (en bar)	Diamètre (4 ;3) (en µm)
0,1	417
2	399
Friabilité	4 %

Test de dissolution

Le taux de dissolution de carvédilol phosphate en fonction du temps, mesuré selon le test décrit ci-dessus, a été mesuré pour les différentes particules à libération contrôlée de carvédilol phosphate préparées dans les exemples précédents.

15

Les résultats sont présentés sur la figure 11 et montrent que la libération du carvédilol phosphate est prolongée.

Test de flottaison

20

On mesure la flottaison des particules conformément au test décrit ci-dessus. La fraction de particules à la surface du milieu aqueux en fonction du temps est présentée dans le tableau ci-dessous et illustrée sur la figure 10 (courbe avec carrés noirs).

temps (h)	Fraction de particules à la surface du milieu aqueux
0	100 %
0,5	100 %
1	90 %

1,5	90 %
2	90 %
3	90 %
3,5	75 %
4	66 %
5,5	50 %
6	50 %

Exemple 5 : Fabrication de particules flottantes à libération contrôlée de carvédilol phosphate à partir des supports creux de l'exemple 2

On a procédé comme dans l'exemple 4 ci-dessus, en modifiant la valeur de TP₂,
5 égal dans cet exemple à 15 %.

Test de dissolution

Le taux de dissolution de carvédilol phosphate en fonction du temps, mesuré
selon le test décrit ci-dessus, a été mesuré pour les particules à libération contrôlée de
10 carvédilol phosphate préparées dans l'exemple.

Les résultats sont présentés sur la figure 12 et montrent que la libération du
carvédilol phosphate est prolongée.

Test de flottaison

15 On mesure la flottaison des particules conformément au test décrit ci-dessus.
L'évolution de la fraction de particules à la surface du milieu aqueux en fonction du
temps est présentée dans le tableau ci-dessous et illustrée dans la figure 10 (courbe avec
carrés blancs).

temps (h)	Fraction de particules à la surface du milieu aqueux
0	100 %
0,5	100 %
1	90 %
1,5	90 %
2	90 %
3	90 %
3,5	90 %

4	90 %
5,5	90 %
6	90 %

Exemple 6 : Fabrication de particules flottantes à libération contrôlée de carvédilol phosphate à partir des supports creux de l'exemple 3

Dans un bécher en inox de taille adaptée, on a introduit 480 g d'eau déminéralisée puis 720 g d'éthanol. Dans ce mélange solvant, on a introduit 80 g de Plasdone^{MC} K29/32, et on a agité pendant 15 minutes à 600 rpm jusqu'à dissolution. Puis on a ajouté 320 g de carvédilol phosphate. Après homogénéisation, le mélange a été versé dans un bécher de 3 L.

Dans un réacteur à lit d'air fluidisé du type Glatt GPCG1-1, on a introduit 400 g de supports creux obtenus à l'exemple 3 et on a pulvérisé 1600 g de la suspension précédemment obtenue. On a alors obtenu des granules creux comportant du carvédilol phosphate comme principe actif.

Sur ces derniers on a appliqué un enrobage à libération contrôlée de la façon suivante. Dans un bécher en inox on introduit 3,00 g d'huile de ricin et 8,25 g de TEC, puis 603,75 g d'éthanol sous agitation. On ajoute ensuite 7,50 g de Plasdone^{MC} K29/32 puis 56,25 g d'Ethocel^{MC} 7 premium. On ajoute ensuite 258,75 g d'eau déminéralisée.

Dans un réacteur à lit d'air fluidisé du type Glatt GPCG1-1, on introduit 300 g de granules de carvédilol phosphate obtenus ci-dessus et on pulvérise la solution de façon à obtenir un taux de pelliculage TP₂ de 20%.

La densité apparente tassée mesurée est de 0,515 g/cm³.

Le diamètre moyen en volume et la friabilité ont été mesurés par granulométrie laser au Malvern voie sèche sur module Scirocco 2000. Les résultats sont donnés ci-après :

Pression (en bar)	Diamètre (4;3) (en µm)
0,1	467
2	464
Friabilité	1%

Test de dissolution

Le taux de dissolution de carvédilol phosphate en fonction du temps, mesuré selon le test décrit ci-dessus, a été mesuré pour les particules à libération contrôlée de carvédilol phosphate préparées dans cet exemple. Les résultats sont présentés sur la figure 13.

Test de flottaison

On mesure la flottaison des particules conformément au test décrit ci-dessus. La fraction de particules à la surface du milieu aqueux en fonction du temps est présentée dans le tableau et illustré dans la figure 10 (courbe avec losanges noirs).

temps (h)	Fraction de particules à la surface du milieu aqueux
0	100 %
0,5	100 %
2	40 %
3	40 %
4	40 %
5	33 %
6	33%

Exemple 7 : Fabrication de particules flottantes à libération contrôlée de carvédilol phosphate à partir des supports creux de l'exemple 3

Dans un bécher en inox de taille adaptée, on a introduit 480 g d'eau déminéralisée puis 720 g d'éthanol. Dans ce mélange solvant, on a introduit 80 g de Pladone^{MC} K29/32, et on a agité pendant 15 minutes à 600 rpm jusqu'à dissolution. Puis on a ajouté 320 g de carvédilol phosphate. Après homogénéisation, le mélange a été versé dans un bécher de 3 L.

Dans un réacteur à lit d'air fluidisé du type Glatt GPCG1-1, on a introduit 400 g de supports creux obtenus à l'exemple 4 et on a pulvérisé 1600 g de la suspension de précédemment obtenue. On a alors obtenu des granules creux comportant du carvédilol phosphate comme principe actif.

Sur 300 g de ces derniers on a appliqué un enrobage à libération contrôlée en procédant ainsi. Dans un réacteur on introduit 45 g d'Eudragit L100-55 et 30 g de Lubritab® dans les solvants chauds sous agitation. Cette solution est pulvérisée à l'aide d'un appareil à lit d'air fluidisé GLATT GPCG1-1, jusqu'à un taux de pelliculage de 20 %. On obtient ainsi 268 g de particules de carvédilol phosphate à libération contrôlée.

Le diamètre moyen en volume et la friabilité ont été mesurés par granulométrie laser au Malvern voie sèche sur module Scirocco 2000. Les résultats sont donnés ci-après :

Pression (en bar)	Diamètre (4;3) (en μm)
0,1	464
2	456
Friabilité	8 %

10

La densité apparente tassée mesurée est de $0,563 \text{ g/cm}^3$.

Test de dissolution

Le taux de dissolution de carvédilol phosphate en fonction du temps, mesuré selon le test décrit ci-dessus, a été mesuré pour les particules à libération contrôlée de carvédilol phosphate préparées dans cet exemple. Les résultats sont présentés sur la figure 14.

Test de flottaison

On mesure la flottaison des particules conformément au test décrit ci-dessus. La fraction de particules à la surface du milieu aqueux en fonction du temps est présentée dans le tableau et illustrée sur la figure 10 (courbe avec triangles noirs).

temps (h)	Fraction de particules à la surface du milieu aqueux
0	100 %
0,5	100 %

1	100 %
2	90 %
3	90 %
4	75 %
5	50 %
6	50 %

Exemple 8 : Fabrication de particules flottantes à libération contrôlée de metformine HCl à partir des supports creux de l'exemple 2

Dans un bécher en inox de taille adaptée, on a laissé dissoudre sous agitation
5 400 g de metformine HCl dans 552,38 g d'eau déminéralisée.

Dans un réacteur à lit d'air fluidisé du type Glatt GPCG1-1, on a introduit 400 g de supports creux et on a pulvérisé la solution de metformine HCl précédemment obtenue. On a alors obtenu 732 g de granules creux comportant de la metformine HCl comme principe actif.

10 Sur ces derniers on a appliqué un enrobage apportant une libération contrôlée de la façon suivante. Dans un bécher en inox on a dissout 35,0 g d'Eudragit L100-55 et 52,5 g de Lubritab® dans 787,5 g d'isopropanol sous agitation.

Dans un réacteur à lit d'air fluidisé du type Glatt GPCG1-1, on introduit 350 g de granules de metformine HCL obtenus à l'étape précédente et on pulvérise la solution
15 préparée de façon à obtenir un taux de pelliculage TP₂ de 20 %.

Les supports creux enrobés obtenus ont été photographiés sous microscope binoculaire (grossissement 3.2 x 1,6), la photographie résultante est donnée sur la figure 15.

La densité apparente tassée mesurée est de 0,52 g.cm⁻³.

20 Le diamètre moyen en volume et la friabilité ont été mesurés. Les résultats sont donnés ci-après :

Pression (en bar)	Diamètre (4 ;3) (en µm)
0,1	429
2	413
Friabilité	4 %

Test de dissolution

Le taux cumulé de dissolution de metformine HCL en fonction du temps a été mesuré selon le test décrit. Les résultats sont présentés sur la figure 16 et montrent que la libération du metformine HCL est prolongée.

Test de flottaison

On mesure la flottaison des particules conformément au test décrit ci-dessus. La fraction de particules à la surface du milieu aqueux en fonction du temps est présentée dans le tableau ci-dessous.

temps (h)	Fraction de particules à la surface du milieu aqueux
0	100 %
1	100 %
2	100 %
4	97 %
8	95 %

Exemple 9 : Fabrication de particules creuses

15

Dans un réacteur on introduit sous agitation 124,67 g d'Ethocel^{MC} 20 Premium, 23,23 g de Klucel^{MC} EF, 11,71 g d'huile de ricin, 19,27 g d'acide tartrique, 10,01 g de Cremophor® RH 40 dans un mélange de 1303,33 g d'acétone et 868,89 g d'isopropanol à température ambiante. Ce mélange est pulvérisé à l'aide d'un appareil à lit d'air fluidisé GLATT GPCG1-1 sur 1700 g de cristaux d'acide acétylsalicylique. On obtient ainsi 1784 g de microparticules pleines. Le diamètre moyen en volume à 0,1 bar des microparticules pleines obtenu par granulométrie laser est de 509 µm.

20

Dans un bécher en verre de 1.0 L, on introduit 1 L de HCl 0,1 N et on ajoute 5,0 g de Lutrol® F68. On verse dans ce milieu de dissolution 5 g environ des particules obtenues précédemment. Le milieu est maintenu à 37 °C et agité à l'aide d'une hélice à

25

100 tours/min pendant 48 h. Le milieu liquide est renouvelé entièrement après 24 h. Après 48 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 µm puis séchées à 40 °C pendant 24 h dans une étuve ventilée. On obtient des microparticules creuses.

5 On observe les microparticules pleines et les particules creuses obtenues au microscope binoculaire (grossissement 3,2 x 1,6) et on les photographie. Les particules pleines sont représentées en Figure 17. Les particules creuses sont représentées en Figure 18.

Exemple 10 : Fabrication de particules creuses

10

Dans un réacteur on introduit sous agitation 156,92 g d'Ethocel^{MC} 20 Premium, 8,89 g de Plasdone^{MC} k29/32, 13,13 g d'huile de ricin, 21,60 g d'acide tartrique, 11,22 g de stéarate de magnésium dans un mélange de 1461,18 g d'acétone et 974,12 g d'isopropanol à température ambiante. Ce mélange est pulvérisé sur 1200,0 g de granules de solubilité 3,5 g/l dans l'eau (particules de cellulose microcristalline et d'acide acétylsalicylique représentés en figure 19), à l'aide d'un appareil à lit d'air fluidisé GLATT GPCG1-1. On obtient ainsi 1319 g de microparticules pleines de diamètre moyen en volume à 0,1 bar égal à 322 µm (par granulométrie laser).

15

On observe les microparticules pleines obtenues au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) et on les photographie. Les particules pleines sont représentées en Figure 20.

20

Dans un bécher en verre de 1,0 L, on introduit 1 L de HCl 0,1 N et on ajoute 5,0 g de Lutrol® F68. On verse dans ce milieu de dissolution environ 5 g des particules obtenues précédemment. Le milieu est maintenu à 37 °C et agité à l'aide d'une hélice à 100 tours/min pendant 48 h. Le milieu liquide est renouvelé entièrement après 24 h. Les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 µm puis séchées à 40 °C.

25

On observe particules creuses obtenues au microscope binoculaire. Les particules creuses sont représentées en Figure 21. Les diamètres mesurés à l'aide du microscope binoculaire des particules creuses obtenues sont similaires à ceux des particules pleines.

30

Exemple 11 : Fabrication de particules creuses

Dans un réacteur on introduit sous agitation 110,97 g d'Ethocel^{MC} 20 Premium, 20,68 g de Klucel^{MC} EF, 10,42 g d'huile de ricin, 17,15 g d'acide tartrique, 8,91 g de Cremophor[®] RH 40 dans un mélange de 1160,11 g d'acétone et 773,41 g d'isopropanol à température ambiante. Ce mélange est pulvérisé à l'aide d'un appareil à lit d'air fluidisé
 5 GLATT GPCGI-I sur 1700,0 g de granules de solubilité 3,5g/l dans l'eau (particules de cellulose microcristalline et d'acide acétylsalicylique représentés en figure 22) et de 287 µm de diamètre. On obtient ainsi 1868 g de microparticules pleines de diamètre moyen en volume à 0,1 bar égal à 307 µm.

On observe les microparticules pleines obtenues au microscope binoculaire
 10 (grossissement 1,6 x 1,6) et on les photographie (Figure 23).

Dans un bûcher en verre de 1,0 L, on introduit 1 L de HCl 0,1 N et on ajoute 5,0 g de Lutrol[®] F68. On verse dans ce milieu de dissolution environ 5 g des particules obtenues précédemment. Le milieu est maintenu à 37 °C et agité à l'aide d'une hélice à 100
 15 tours/min pendant 48 h. Le milieu liquide est renouvelé entièrement après 24 h. Après 48 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 µm puis séchées à 40 °C.

On observe les particules creuses obtenues au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) et on les photographie (Figure 24).

Les diamètres mesurés à l'aide du microscope binoculaire des particules creuses
 20 obtenues et des particules pleines sont similaires.

Exemple 12 : Fabrication de particules creuses

Dans un réacteur on dissout sous agitation 57,12g d'Ethocel^{MC} 20 Premium, 15,12 g de Plasdone^{MC} k29/32, 8,40 g d'huile de ricin, 3,36 g de Cremophor[®] RH 40 dans un mélange de 531,3 g d'acétone, 338,1 g d'isopropanol et 96,6 g d'eau. Ce mélange est pulvérisé à l'aide d'un appareil à lit d'air fluidisé GLATT GPCGI-I sur 616,0 g de granules de 422
 30 µm de diamètre, composés de mannitol, de Klucel^{MC} EF et de paracétamol. On obtient ainsi 687 g de microparticules pleines de diamètre moyen en volume à 0,1 bar égal à 441 µm.

Dans un bûcher en verre de 1,0 L, on introduit 1 L de HCl 0,1 N et on ajoute 5,0 g de Lutrol[®] F68. On verse dans ce milieu de dissolution 5 g des particules obtenues précédemment. Le milieu est maintenu à 37 °C et agité à l'aide d'une hélice à 100

tours/min pendant 48 h. Le milieu liquide est renouvelé entièrement après 24 h. Après 48 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 μm puis séchées à 40 $^{\circ}\text{C}$.

500 mg de particules creuses ont été testées en flottaison (tableau ci-dessous) dans HCl 0,1 N + 0,5 % en poids de Tween[®]80 selon le test décrit ci-dessus

5

temps (h)	Fraction de particules à la surface du milieu aqueux
0	100 %
1	80 %
2	60 %
4	40 %
6	40 %

Exemple 13 : Fabrication de particules creuses

Dans un réacteur on dissout sous agitation 97,92 g d'Ethocel^{MC} 20 Premium, 25,92 g de Plasdone^{MC} k29/32, 14,40 g d'huile de ricin, 5,76 g de Cremophor[®]RH 40 dans un mélange de 910,8 g d'acétone, 579,6 g d'isopropanol et 165,6 g d'eau. Ce mélange est pulvérisé à l'aide d'un appareil à lit d'air fluidisé GLATT GPCGI-I sur 656,0 g de granules de 119 μm de diamètre, composés de phosphate de calcium, hydroxypropyl cellulose et de paracétamol. On obtient ainsi 750 g de microparticules pleines.

Le diamètre moyen en volume à 0,1 bar des microparticules pleines obtenu par granulométrie laser est de 137 μm .

Dans un bêcher en verre de 1,0 L, on introduit 1 L de HCl 0,1 N et on ajoute 5,0 g de Lutrol[®]F68. On verse dans ce milieu de dissolution 5 g des particules obtenues précédemment. Le milieu est maintenu à 37 $^{\circ}\text{C}$ et agité à l'aide d'une hélice à 100 tours/min pendant 48 h. Le milieu liquide est renouvelé entièrement après 24 h.

Après 48 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 μm puis séchées à 40 $^{\circ}\text{C}$ dans une étuve ventilée. On obtient alors environ 1 g de particules creuses.

Exemple 14 : Fabrication de particules creuses

Dans un réacteur on dissout sous agitation 11,4 g de Cellulose Acétate Butyrate, 1,8 g de Plasdone^{MC} k29/32, 1,5 g d'huile de ricin, 0,3 g de Cremophor[®] RH 40 dans un mélange de 121,71 g d'acétone, 40,05 g d'éthanol et 12,94 g d'eau. Ce mélange est pulvérisé à l'aide d'un appareil à lit d'air fluidisé mini-GLATT sur 35,0 g de granules de 5 472 µm de diamètre (particules de cellulose microcristalline et de metformine). On obtient ainsi des microparticules pleines, de diamètre moyen en volume à 0,1 bar de 536 µm

Dans un bûcher en verre de 1,0 L, on introduit 1 L de HCl 0,1 N et on ajoute 5,0 g de Lutrol[®] F68. On verse dans ce milieu de dissolution 5 g des particules obtenues 10 précédemment. Le milieu est maintenu à 37 °C et agité à l'aide d'une hélice à 100 tours/min pendant 48 h. Le milieu liquide est renouvelé entièrement après 24 h. Après 48 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 µm puis séchées à 40 °C.

On observe les particules creuses obtenues au microscope binoculaire. La grande majorité du substrat s'est solubilisée, tout en maintenant l'intégrité des particules. Les 15 diamètres mesurés à l'aide du microscope binoculaire des particules creuses obtenues et des particules pleines sont similaires.

500 mg de particules creuses obtenues on été testés en flottaison (tableau ci-dessous) dans HCl 0,1 N + 0,5 % en poids de Tween[®] 80 selon le test décrit ci-dessus.

temps (h)	Fraction de particules à la surface du milieu aqueux
0	100 %
1	90 %
2	80 %
4	60 %
6	30 %

20

Exemple 15 : Fabrication de particules creuses

Dans un réacteur on dissout sous agitation du Cellulose Acétate Butyrate, du Plasdone^{MC} k29/32, du Cremophor[®] RH 40 et de l'huile de ricin ou du triéthylcitrate ou du 25 PEG, dans un mélange d'acétone, d'éthanol et d'eau, selon les quantités décrites dans le tableau ci dessous. La solution est pulvérisée à l'aide d'un appareil à lit d'air fluidisé de

type mini-GLATT sur 30.0 g de substrat (particules de cellulose microcristalline et de metformine). On obtient ainsi des microparticules pleines de diamètre moyen en volume à 0.1 bar de 550-560 μm .

Formulation	15.a	15.b	15.c
Composants	Masse (g)	Masse (g)	Masse (g)
Cellulose Acétate Butyrate	10,3	10,3	10,3
Plasdone ^{MC} K29/32	1,0	1,0	1,0
Cremonophor® RH40	0,3	0,3	0,3
Huile de Ricin	1,3	-	-
Triethylcitrate	-	1,3	-
PEG 400	-	-	1,3
Acetone	102,91	102,91	102,91
Ethanol	33,86	33,86	33,86
Eau	10,94	10,94	10,94

5

Dans un b cher en verre de 1.0 L, on introduit 1 L de HCl 0,1 N et on ajoute 5.0 g de Lutrol[®] F68. On verse dans ce milieu de dissolution environ 5 g des particules obtenues précedemment. Le milieu est maintenu à 37  C et agité à l'aide d'une hélice à 100 tours/min pendant 48 h. Le milieu liquide est renouvelé entièrement après 24 h. Après 48 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 μm puis séchées à 40  C.

500 mg de supports creux obtenus on été testés en flottaison (tableau ci-dessous) dans HCl 0,1 N + 0.5 % en poids de Tween[®]80 selon le test décrit ci-dessus. Les trois types de particules creuses obtenues flottent selon les critères définis.

Formulation	15.a	15.b	15.c
Temps (h)	% en surface	% en surface	% en surface
0	100	100	100
1	50	75	75
2	25	40	60
4	10	30	50
6	5	10	25

15

Exemple 16 : Fabrication de particules creuses

Dans un réacteur on dissout sous agitation 117,0 g d'Eudragit^{MC} L100-55 et 78,0 g de Cellulose Acétate Butyrate dans 2242,5 g d'acétone. Cette solution est pulvérisée dans un lit d'air fluidisé de type GLATT GPCGI-I sur 455,0 g de substrat (particules de cellulose microcristalline et de metformine). On obtient ainsi 604 g de microparticules pleines. On observe les microparticules pleines obtenues au microscope binoculaire

20

(grossissement 1,6 x 1,6) et on les photographie (Figure 25). Le diamètre moyen en volume à 0,1 bar des microparticules pleines obtenu par granulométrie laser est de 293 μm .

5 5 g de ces particules sont dispersés dans un b cher en verre contenant 1 L de HCl 0,1 N et 5,0 g de Lutrol[®] F68. Le milieu est maintenu à 37 $^{\circ}\text{C}$ et agité à l'aide d'une hélice à 100 tours/min pendant 48 h. Le milieu liquide est renouvelé entièrement après 24 h. Après 48 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 μm puis séchées à 40 $^{\circ}\text{C}$. On obtient alors quelques grammes de particules creuses. On observe les supports creux obtenus au microscope binoculaire (grossissement 1,6 x 1,6) et on les photographie
10 (Figure 26). Les diamètres mesurés à l'aide du microscope binoculaire des particules creuses obtenues et des particules pleines sont similaires.

500 mg de supports creux obtenus ont été testés en flottaison (tableau ci-dessous) dans HCl 0,1 N + 0,5 % en poids de Tween[®] 80 selon le test décrit ci-dessus. Au bout de
15 1 h, 90 % des supports creux restent encore à la surface du milieu aqueux, et 75 % environ après 6 h.

temps (h)	Fraction de particules � la surface du milieu aqueux
0	100 %
1	90 %
2	90 %
4	90 %
6	75 %

Exemple 17: Fabrication de particules creuses

20 Dans un réacteur on dissout sous agitation 48,6 g d'Eudragit^{MC} L100-55, 113,4 g de Cellulose Acétate Butyrate et 18,0 g de TEC dans 1863,0 g d'acétone et 207,0 g d'eau. On pulvérise ce mélange dans un lit d'air fluidisé de type GLATT GPCGI-1 sur 420,0 g de substrat (particules de cellulose microcristalline et de metformine). On obtient ainsi 503 g de microparticules pleines de diamètre moyen en volume à 0,1 bar de 288 μm .

25 Dans un b cher en verre de 1,0 L, on introduit 1 L de HCl 0,1 N et on ajoute 5,0 g de Lutrol[®] F68. On verse dans ce milieu de dissolution 5 g des particules obtenues

précédemment. Le milieu est maintenu à 37 °C et agité à l'aide d'une hélice à 100 tours/min pendant 48 h. Le milieu liquide est renouvelé entièrement après 24 h.

Après 48 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 µm puis séchées à 40 °C pendant 2,5 h. On obtient 1,5 g environ de particules creuses.

5

Exemple 18 : Fabrication de particules creuses

On procède de la même manière que dans l'exemple 19 mais on remplace les 18,0 g de TEC dans la formule par 18,0 g de dibutylphtalate. On obtient ainsi 518 g de
10 microparticules pleines de diamètre moyen en volume à 0,1 bar de 289 µm.

Après l'étape de dissolution du substrat et de séchage des particules, conduites dans les mêmes conditions qu'à l'exemple précédent, on obtient environ 1,5g de particules creuses.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de particules creuses, lesdites particules creuses possédant une unique cavité vide entourées d'un enrobage, comprenant :

1/ le dépôt par pulvérisation liquide sur un substrat partiellement soluble dans un milieu liquide M d'un enrobage,

ledit substrat :

- étant des particules solides avec un diamètre moyen équivalent en volume mesuré à 0.1 bar supérieur ou égal à 50 µm, et
- étant tel que au moins 50% en poids dudit substrat peut être solubilisé dans le milieu M en moins de 48 heures, ledit milieu M étant un milieu liquide aqueux de grade alimentaire, cosmétique ou pharmaceutique,

ledit enrobage étant composé de :

- 40 à 100 % en poids d'au moins un composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5, ledit composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5 comprenant au moins un polymère, et
- 60 à 0 % d'au moins un composé soluble dans l'eau,

afin d'obtenir une particule comprenant ledit substrat enrobé d'une couche d'enrobage,

2/ l'extraction dans le milieu M du substrat, et

3/ le séchage des particules obtenues à l'étape 2.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le dépôt est réalisé par pulvérisation liquide en lit d'air fluidisé.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que le composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5 comprend de 30 à 100 % en poids de polymère.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que les particules ont un taux d'enrobage TP_1 compris entre 5 et 90 %, ledit taux d'enrobage TP_1 étant calculé de la façon suivante :

$$TP_1 = \frac{\text{poids de l'enrobage}}{\text{poids de la particule enrobée}} \times 100,$$

les valeurs étant calculées par rapport à la matière sèche.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que les particules ont un taux d'enrobage TP_1 compris entre 10 et 60 %, ledit taux d'enrobage TP_1 étant calculé de la façon suivante :

$$TP_1 = \frac{\text{poids de l'enrobage}}{\text{poids de la particule enrobée}} \times 100$$

les valeurs étant calculées par rapport à la matière sèche.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que les particules ont un taux d'enrobage TP_1 compris entre 15 et 40 %, ledit taux d'enrobage TP_1 étant calculé de la façon suivante :

$$TP_1 = \frac{\text{poids de l'enrobage}}{\text{poids de la particule enrobée}} \times 100$$

les valeurs étant calculées par rapport à la matière sèche.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le substrat est en un matériau choisi dans le groupe comprenant le saccharose, le sucrose, les sphères de sucre, le mannitol, le maltitol, le lactose, le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, et leurs mélanges.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le diamètre moyen équivalent en volume mesuré à 0,1 bar du substrat est compris entre 50 μm et 1000 μm .

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le diamètre moyen équivalent en volume mesuré à 0,1 bar du substrat est compris entre 50 μm et 500 μm .

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que le polymère insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5 est choisi dans le groupe

comprenant les alkyl celluloses, les copolymères d'acide (méth)acrylique, l'acétate phtalate de polyvinyle, la gomme shellac, et leurs mélanges.

11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé par le polymère insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5 est choisi dans le groupe comprenant l'éthylcellulose, la carboxyméthyléthyl cellulose (CMEC), la carboxyméthyl cellulose, les esters de cellulose, et leurs mélanges.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé par le fait que les esters de cellulose sont choisis dans le groupe comprenant l'acétate de cellulose, l'acétate phtalate de cellulose, l'acétate butyrate de cellulose, l'acétate succinate de cellulose, l'acétate trimellitate de cellulose, l'acétate succinate d'hydroxypropylméthyl cellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthyl cellulose, et leurs mélanges.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que le composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5 est choisi dans le groupe comprenant les cires et corps gras solides au moins jusqu'à 37°C, les plastifiants hydrophobes, et leurs mélanges.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé par le fait que les cires et corps solides sont choisis dans le groupe comprenant les huiles végétales hydrogénées, le palmitate de glycéryle, le béhénate de glycéryle, le sébacate de dibutyle, le phtalate de dibutyle, le phtalate de diméthyle, le citrate de tributyle, et leurs mélanges.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé par le fait que le composé soluble dans l'eau est choisi dans le groupe comprenant le lactose, le mannitol, le maltitol, les sucres, la polyvinylpyrrolidone (PVP), l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC), la méthyl cellulose, l'hydroxyéthyl cellulose, l'hydroxyéthylméthyl cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthyl cellulose sodique, l'isomalt, la maltodextrine, les poloxamers, le polyéthylèneglycol, le polyvinylalcool, le copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle, la gomme xanthane, la gomme d'acacia, la gomme carraghenane, la gomme guar, la gomme de caroube, l'agar-agar, le polydextrose, les

copolymères de méthylvinyl éther et d'anhydride maléique ou d'acide maléique, les plastifiants hydrophiles, les tensioactifs, et leurs mélanges.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé par le fait que le plastifiant hydrophile est choisi dans le groupe comprenant le triacétate de glycéryle, le citrate de triéthyle, et leurs mélanges.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'enrobage comprend:

- au moins un polymère P1 filmogène à titre de composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5,
- au moins un polymère P2 soluble dans l'eau à titre de composé soluble dans l'eau, et
- au moins un plastifiant PL.

18. Particule creuse obtenue par le procédé selon la revendication 17.

19. Utilisation de particules creuses selon la revendication 18, comme supports d'au moins une matière active alimentaire, cosmétique, phytopharmaceutique ou pharmaceutique, ladite matière active étant éventuellement protégée par un enrobage à libération contrôlée.

20. Utilisation d'une particule creuse selon la revendication 18, pour conférer à une microparticule comprenant ladite particule creuse une flottabilité F supérieure ou égale à 50 % après au moins 1 heure selon le test de flottaison tel que défini ci-après :

- déverser 300 à 500 mg de produit à tester dans 500 mL d'une solution d'acide chlorhydrique de normalité 0,1 N contenant 0,5 % en poids de tensioactif polysorbate 80, maintenus à 37°C pendant la durée du test, en utilisant un dispositif de dissolution,

- agiter fortement le milieu à l'aide d'une spatule afin de permettre l'immersion totale du produit,

- puis régler l'agitation à 50 tours/min pendant l'observation,

- après 1 h :

- ✓ retirer et peser les particules flottantes et
- ✓ récupérer et peser les particules ayant coulé,

ladite valeur de flottabilité F étant calculée comme suit:

$$F = (M_f / M_c + M_f) \times 100$$

où : M_f représente la masse des particules flottantes, et

M_c représente la masse des particules ayant coulé.

21. Particule enrobée comprenant une particule creuse selon la revendication 18 sur la surface de laquelle est déposée au moins une substance active.
22. Particule enrobée selon la revendication 21, caractérisée en qu'elle est recouverte d'un enrobage à libération contrôlée.
23. Formulation comprenant les particules enrobées selon les revendications 21 ou 22 et un excipient.

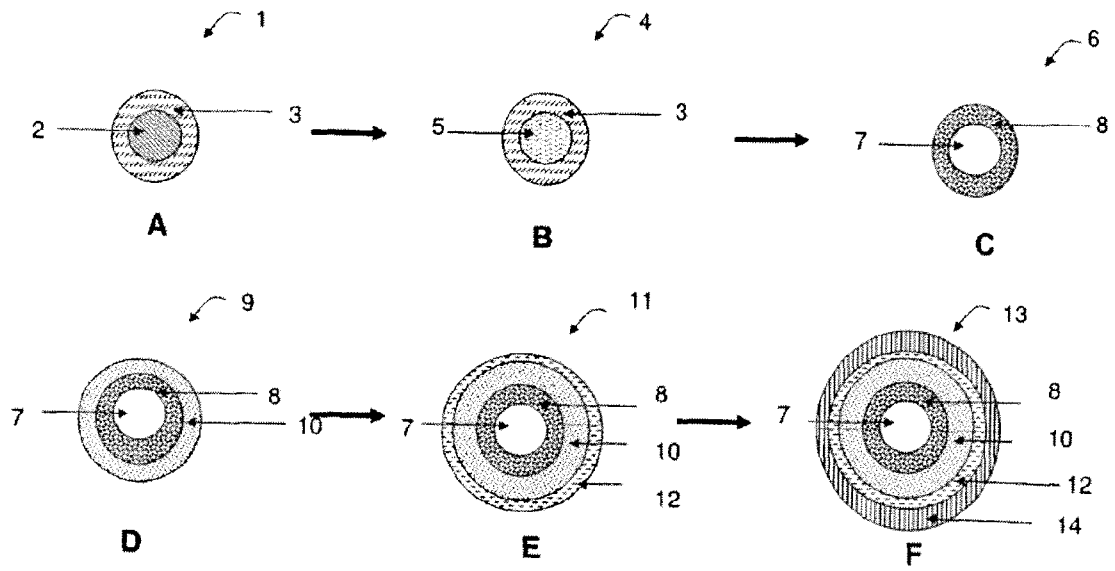


Figure 1

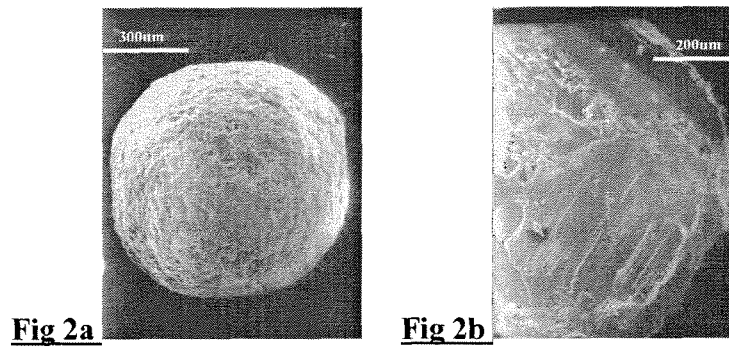


Fig 2a

Fig 2b

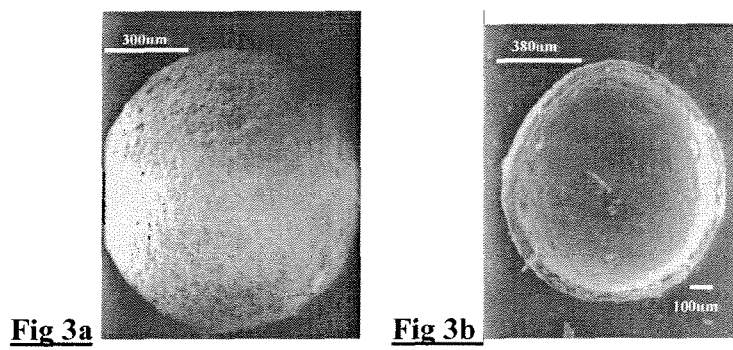


Fig 3a

Fig 3b

2/11

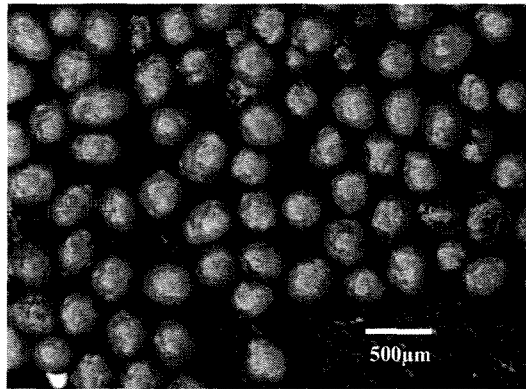


Figure 4

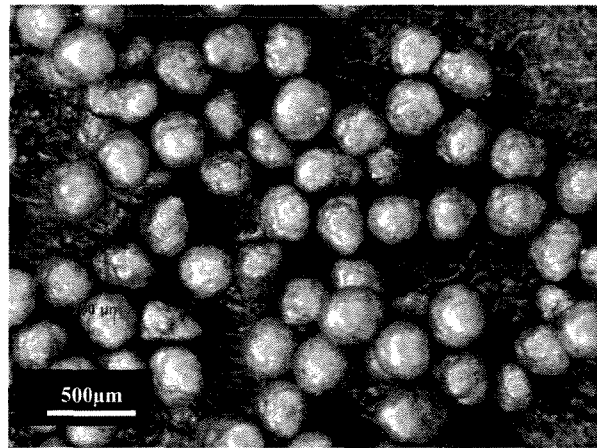


Figure 5

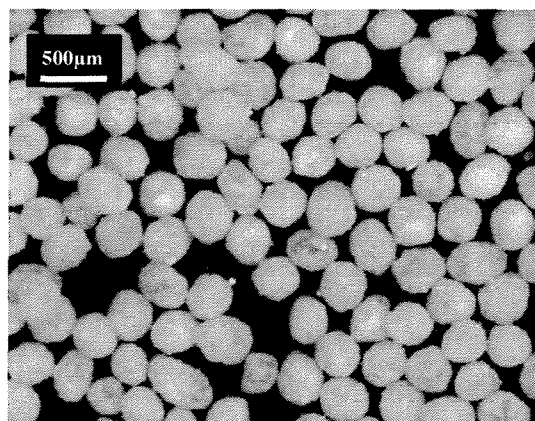


Figure 6

3/11

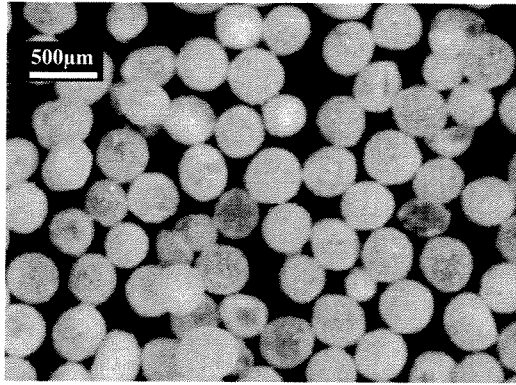


Figure 7

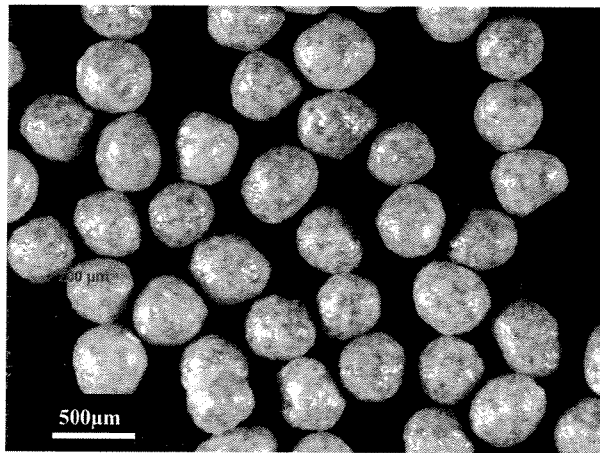


Figure 8

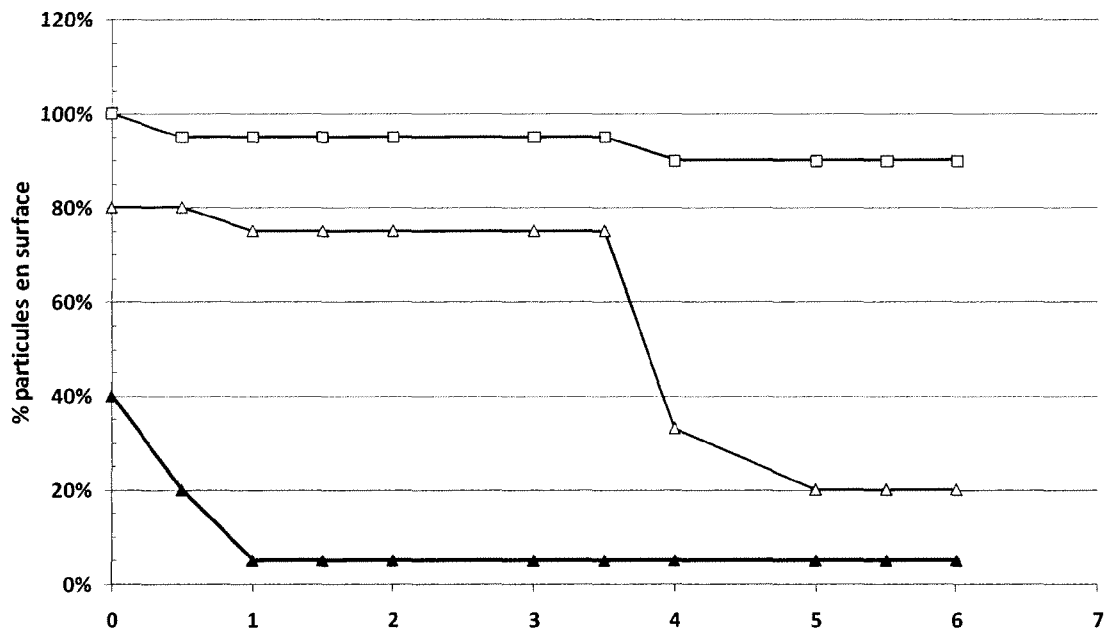


Figure 9

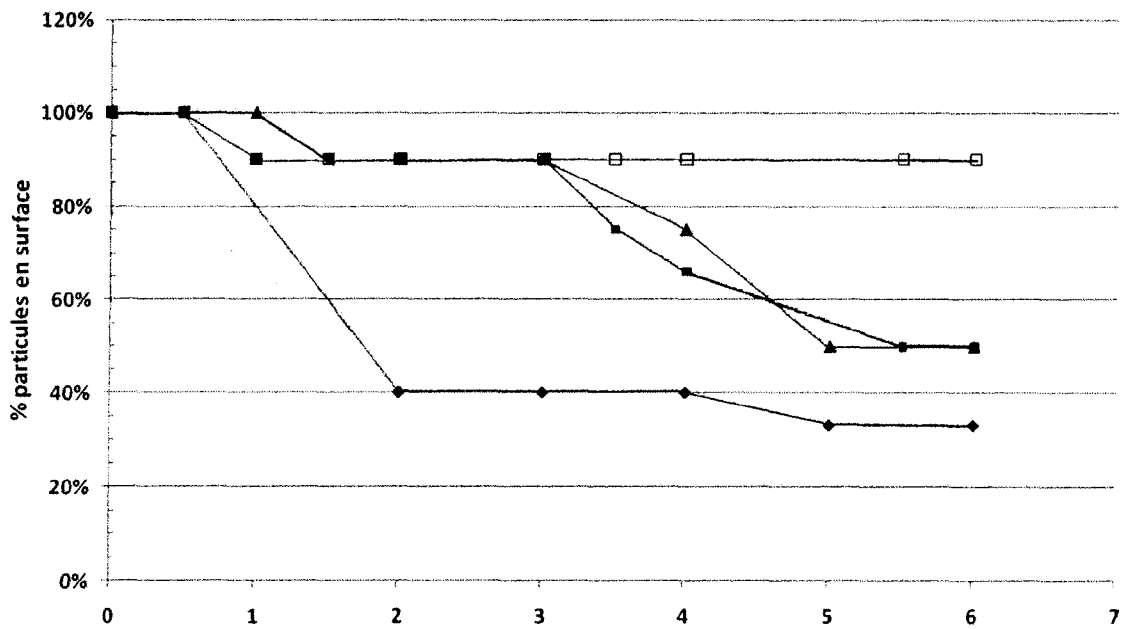
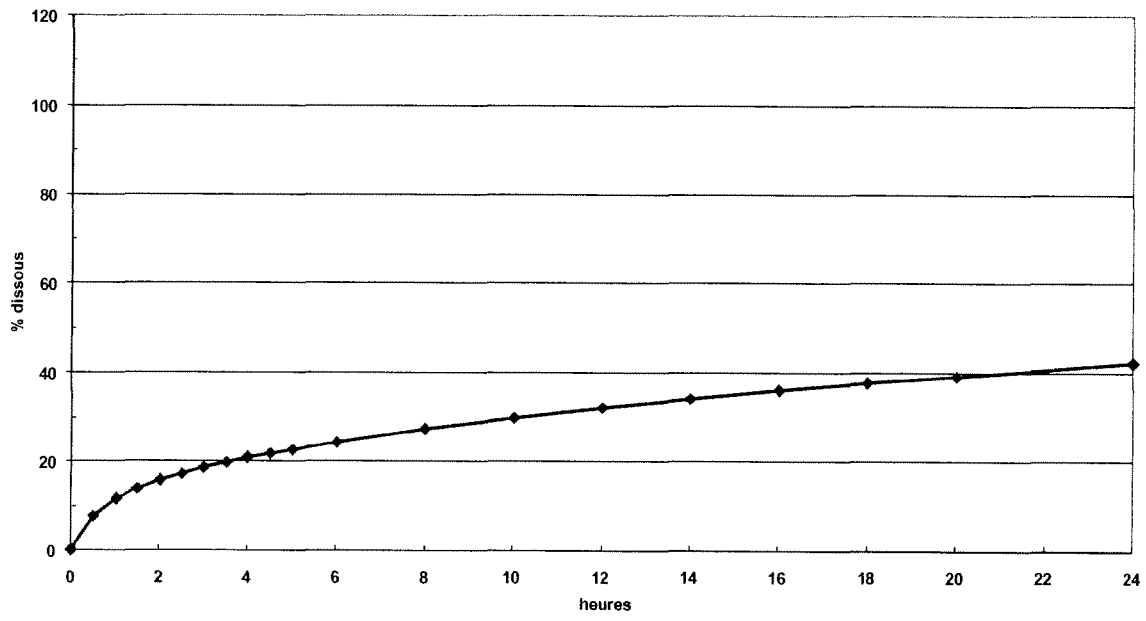
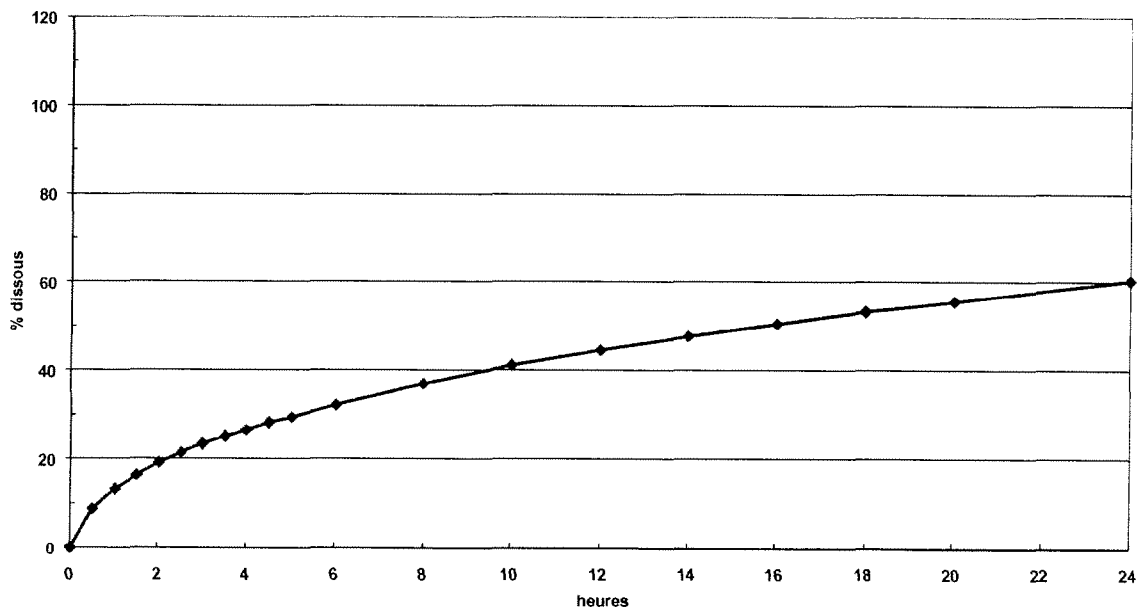


Figure 10

5/11

**Figure 11****Figure 12**

6/11

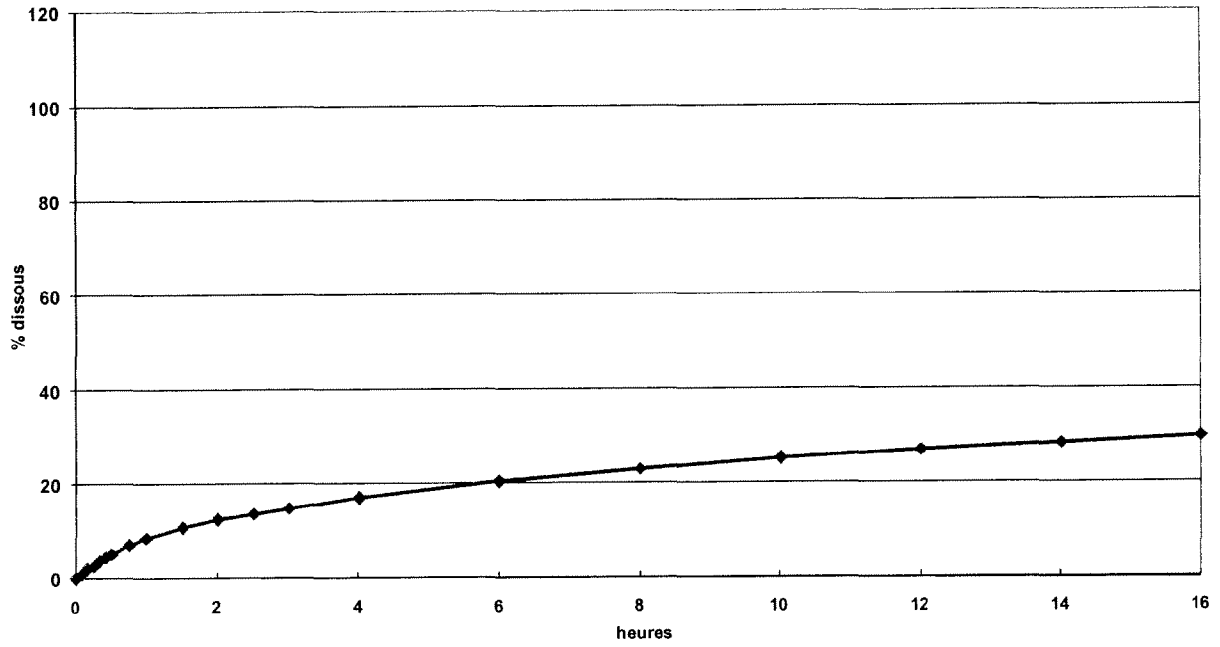


Figure 13

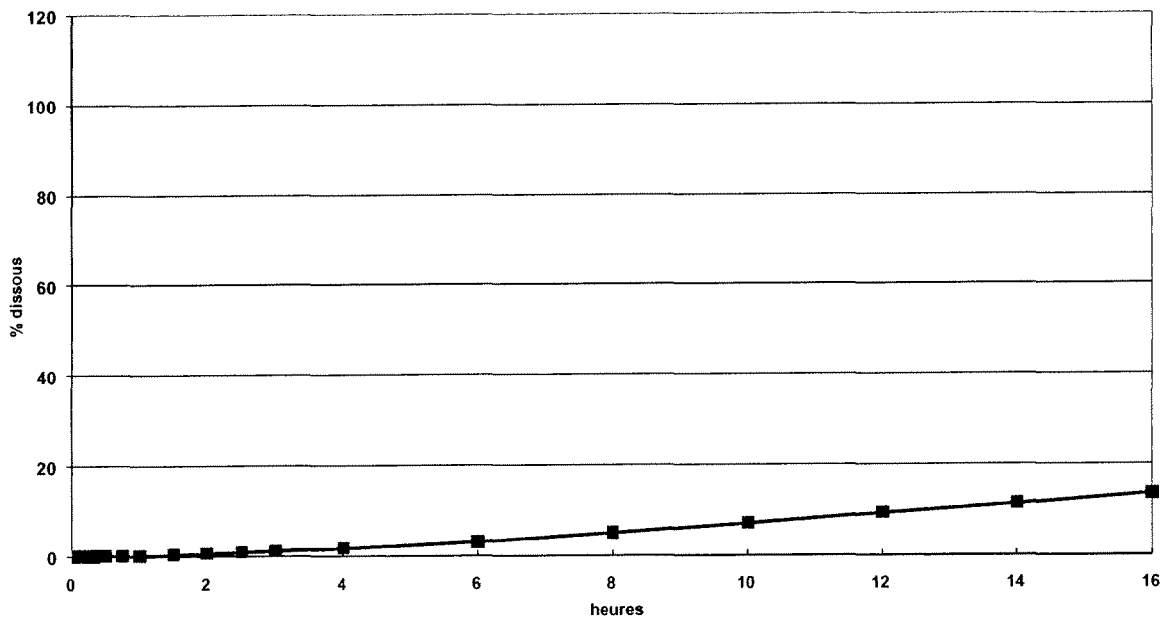


Figure 14

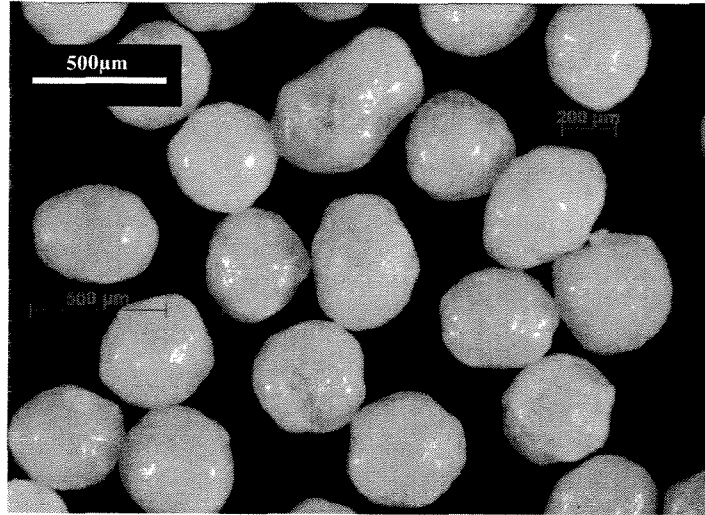


Figure 15

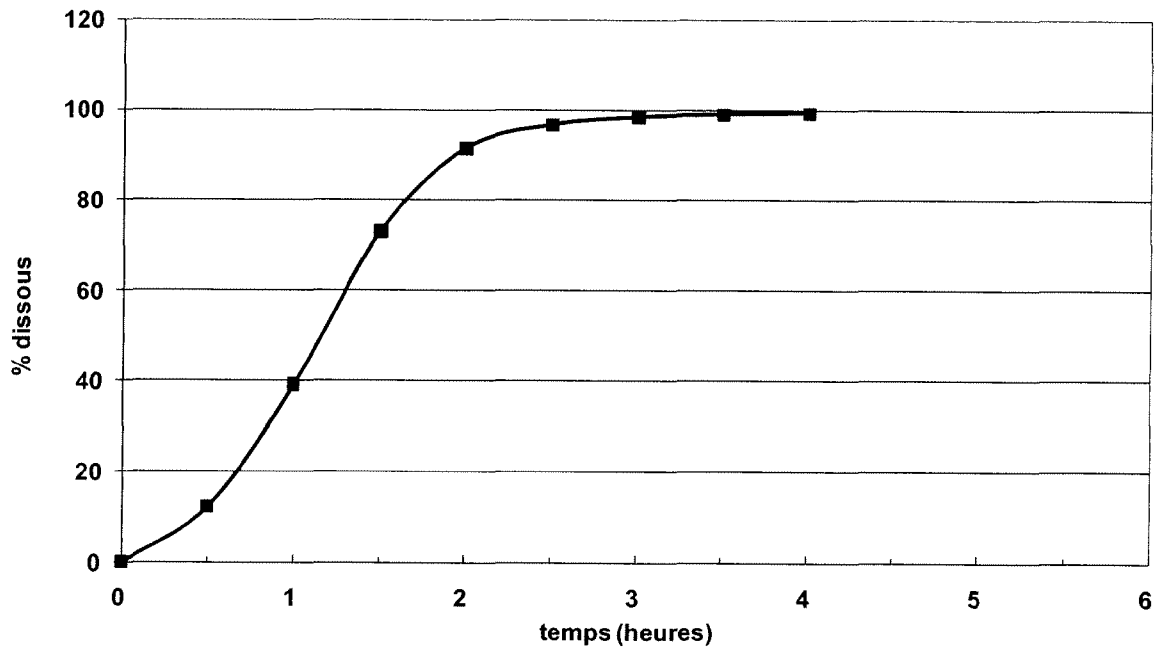


Figure 16

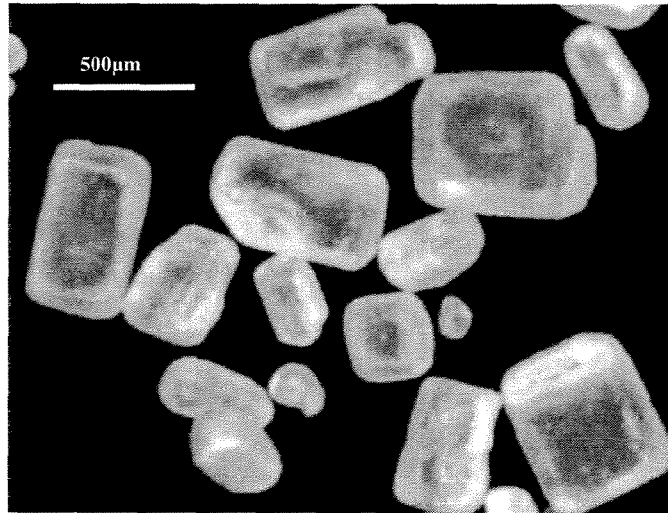


Figure 17

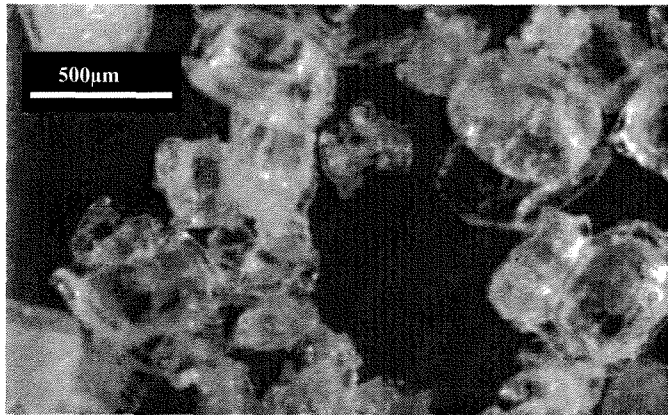


Figure 18

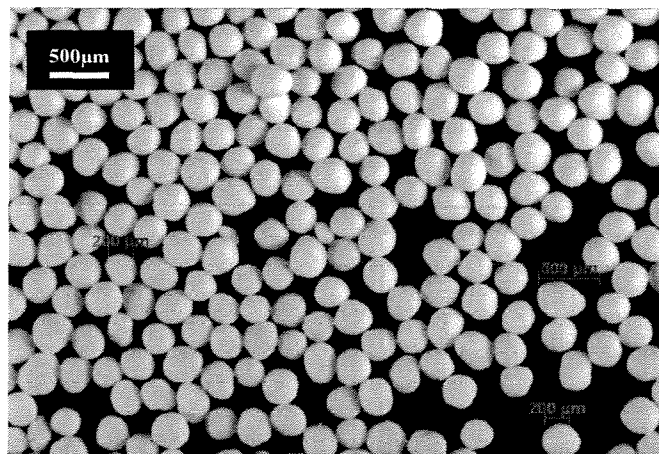


Figure 19

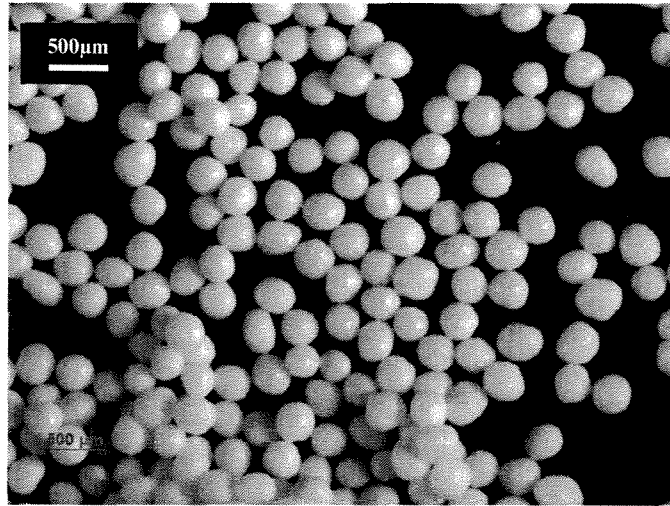


Figure 20

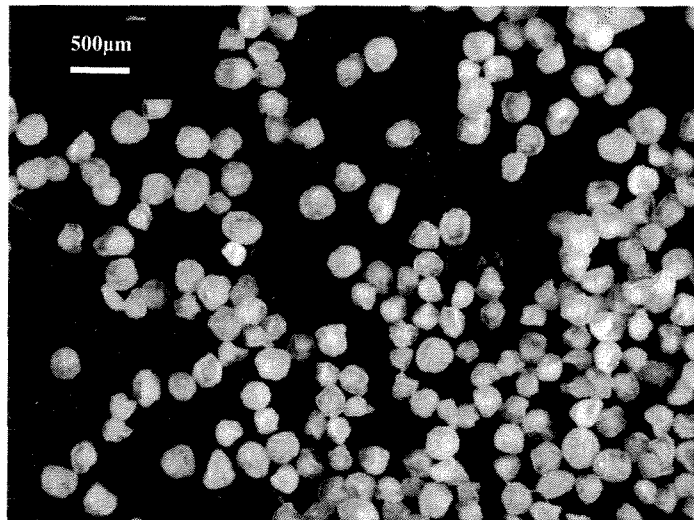


Figure 21

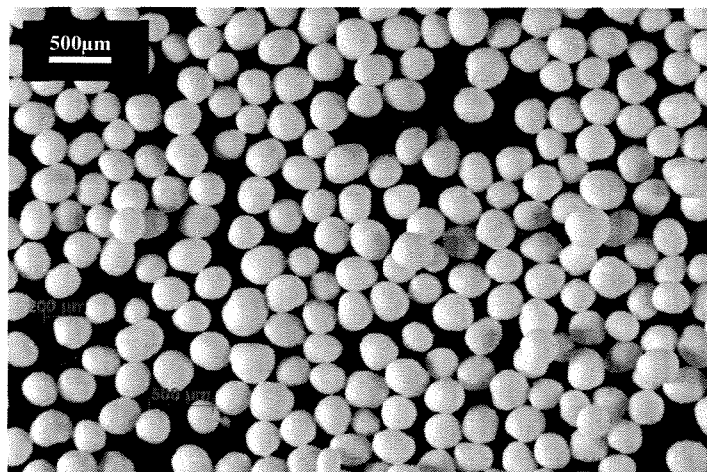


Figure 22

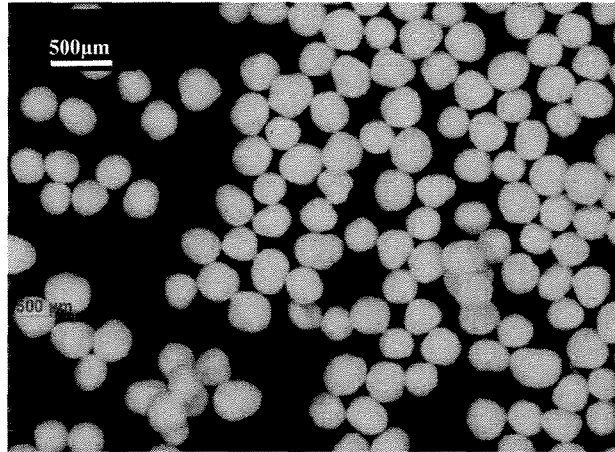


Figure 23

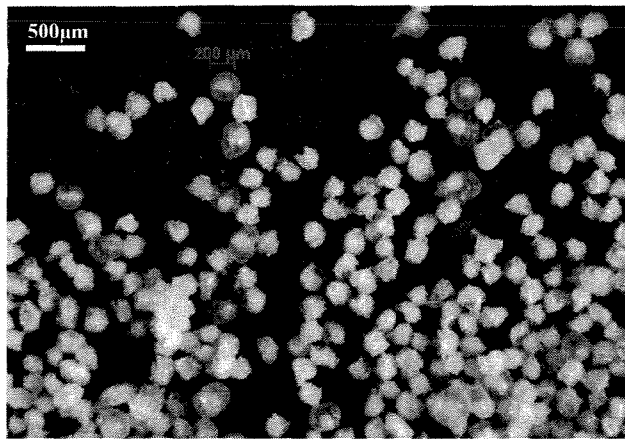


Figure 24

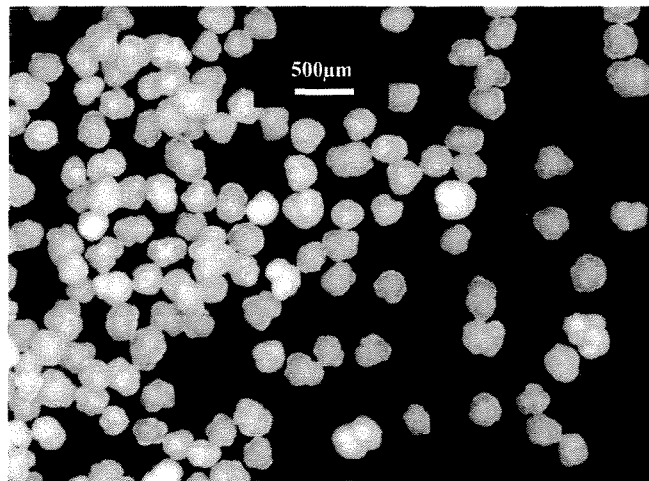


Figure 25

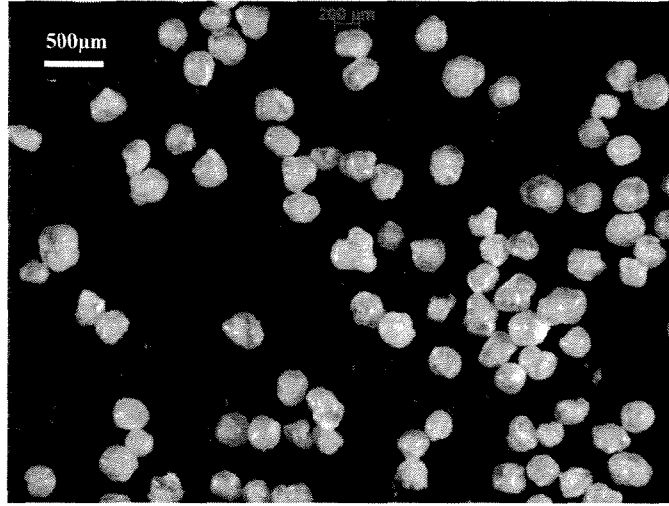


Figure 26