

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :

2 945 449

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

09 53221

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 47/38 (2006.01), A 61 K 47/34, 31/475, 31/192,
31/165, A 61 P 37/00, 25/00, 13/10, 21/04, 3/00, 1/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 15.05.09.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 19.11.10 Bulletin 10/46.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT
Société par actions simplifiée — FR.

⑦2 Inventeur(s) : LOCHARD HUBERT et FREISS BER-
NARD.

⑦3 Titulaire(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT Société
par actions simplifiée.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET REGIMBEAU.

⑤4 PROCÉDE D'IMPREGNATION PAR CO₂ SUPERCRITIQUE.

⑤7 La présente invention concerne un procédé batch
d'imprégnation d'un excipient pharmaceutique polymérique
non poreux par une substance active, caractérisé en ce qu'il
comprend les étapes successives suivantes:

a) mélange de la substance active et de l'excipient phar-
maceutique polymérique non poreux, l'excipient phar-
maceutique polymérique étant sous forme solide et insoluble
dans le CO₂ supercritique et n'étant pas de la polyvinylpyr-
rolidone non réticulé;

b) mise en oeuvre d'une étape de diffusion moléculaire
par mise en contact en mode statique sans agitation du mé-
lange obtenu à l'étape a) avec du CO₂ supercritique à une
pression comprise entre 80 et 170 bars, à une température
comprise entre 31 et 90°C pendant entre 1 et 6 heures,

c) récupération de l'excipient pharmaceutique polyméri-
que imprégné par la substance active obtenu à l'étape b),
l'excipient pharmaceutique polymérique imprégné n'étant
pas poreux et étant sous forme solide et la substance active
étant sous forme amorphe.

Elle concerne en outre un excipient pharmaceutique po-
lymérique sous forme solide non poreux imprégné par une
substance active caractérisé en ce qu'il est susceptible
d'être obtenu par le procédé selon la présente invention, en
ce que la substance active est sous forme amorphe et est

soluble dans l'eau et en ce que l'excipient pharmaceutique
polymérique n'est pas de la polyvinylpyrrolidone non réticu-
lé et est insoluble dans le CO₂ supercritique.

FR 2 945 449 - A1



La présente invention concerne un procédé d'imprégnation d'un excipient
5 pharmaceutique polymérique par une substance active à l'aide de CO₂ supercritique.

Des procédés d'imprégnation utilisant le CO₂ supercritique ont déjà été décrits dans
l'art antérieur. Toutefois aucun d'entre eux ne décrit un procédé rapide, facile à mettre
en œuvre, utilisable quelque soit le type d'excipient polymérique et en particulier un
10 excipient polymérique plutôt connu en tant que désintégrant qu'en tant que liant, et
utilisable avec tout type de substance active, qu'elle soit soluble ou non en milieux
aqueux.

Ainsi l'article de Manna, et al (The Journal of Supercritical Fluids, Volume 42, Issue 3,
October 2007, Pages 378-384) décrit un procédé continu d'imprégnation de
15 polyvinylpyrrolidone (PVP) par du kétoprofène. Toutefois le PVP utilisé est non
réticulé. Or le PVP non réticulé est un agent liant bien connu pour obtenir des formes
amorphes stabilisées, quel que soit le procédé d'imprégnation utilisé. En outre le
procédé décrit est très lent car lié à la solubilité de l'actif dans le CO₂ (un essai = 5
jours). Il n'est donc pas utilisable avec des substances actives insolubles dans le CO₂
20 supercritique contrairement au procédé selon la présente invention. En outre dans ce
procédé il n'y a pas de mélange préalable entre le kétoprofène et le PVP puisqu'au
contraire le mélange préalable est celui entre la substance active et le CO₂ supercritique.
L'article d'Ugaonkar et al (International. Needham Journal of Pharmaceutics, Volume
333, Issues 1-2, 21 March 2007, Pages 152-161) décrit l'effet du n-scCO₂ sur la
25 conversion du carbamazépine de sa forme cristalline à sa forme amorphe. Toutefois, le
procédé décrit n'utilise pas du CO₂ supercritique mais du CO₂ liquide (P= 63 bars, T=
25°C) appelé near supercritical CO₂. En outre avant chaque essai; les auteurs réalisent
un « pré-séchage » du polymère à 80°C pendant 16 h ce qui rallonge le procédé.
D'après les résultats par DRX indiqués dans le tableau 1, une amorphisation
30 significative mais partielle n'est obtenue qu'avec le PVP à faible masse moléculaire,

c'est-à-dire le PVP non réticulé. Ces résultats sont confirmés par DSC ou l'atténuation est très limitée. La très forte variabilité analytique qu'on observe dans les résultats décrits dans cet article s'explique par des différences de granulométrie très importantes entre les grosses particules de polymère et le principe actif. Les différences de dissolution observées sont insignifiantes et imputables à la présence de l'excipient (pas de différence entre treated vs. Untreated). Les auteurs ne prouvent pas que les formes partiellement amorphes soient stabilisées. Les auteurs concluent que c'est l'interaction CO₂ / polymère qui permet l'amorphisation (page 160) et que l'importance de la flexibilité des chaînes de polymère est majeure. Ainsi donc les auteurs indiquent que seuls les polymères présentant une bonne flexibilité de chaîne (tel que le PVP non réticulé) permettent d'obtenir l'amorphisation de la substance active lors de son imprégnation dans l'excipient. Ainsi donc selon les auteurs il n'est pas possible d'utiliser le procédé décrit dans cet article avec n'importe quel excipient et en particulier avec des polymères dont les chaînes sont assez rigides tels que le PVP réticulé.

L'article de Banchemo et al (*The Journal of Supercritical Fluids*, In Press, Corrected Proof, Available online 30 January 2009) décrit un procédé d'imprégnation du PVP par le piroxicam en utilisant un solvant supercritique. Toutefois, le procédé décrit est particulièrement long : entre 20-48h. En outre la pression utilisée est très élevée : environ 300 bars. Il en est de même de la température de travail : environ 100°C. Enfin le PVP utilisé est du PVP non réticulé, un agent liant bien connu pour obtenir des formes amorphes stabilisées de principe actif, quel que soit le procédé d'imprégnation utilisé.

L'article d'Albertini et al (*European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* 56 (2003) p 479-487) décrit un procédé d'amorphisation du piroxicam par une simple granulation à la vapeur d'eau (60°C, sous vide) en utilisant comme excipient du b-lactose, du PVP K12 et du PVP K90. Cela conduit à une amorphisation stabilisée sur 1 an (d'ailleurs p 387, les auteurs précisent que le PVP non réticulé est bien connu en tant qu'inhibiteur de cristallisation des substances actives).

L'article de Gong et al (Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 48, Issue 4, 1 December 2008, Pages 1112-1119) décrit un procédé d'imprégnation d'hydroxypropylméthylcellulose par de l'indométacine en utilisant du CO₂ supercritique. Toutefois le procédé est mis en œuvre avec agitation lors de l'étape
5 utilisant le CO₂ supercritique (180 tours/minutes) : cela rend le procédé non-viable économiquement en raison du surcoût très important car il y a nécessité d'un système d'agitation sous pression. En outre l'autoclave ne doit être rempli que très partiellement pour permettre le brassage du CO₂ supercritique autour de la poudre (le coût financier du brassage directe de poudre en enceinte pressurisée est prohibitif). Par ailleurs avec le
10 procédé décrit, seul les essais à température très élevés: 110 °C et 130°C ont permis d'obtenir une amorphisation (ces températures sont très proches de la température de fusion du principe actif (160 °C)).

Les inventeurs ont découvert de façon surprenante un nouveau procédé simple et facile,
15 n'ayant pas les inconvénients de l'art antérieur, et en particulier utilisable quel que soit le type d'excipient pharmaceutique polymérique, en particulier avec des excipient qui ne sont pas connus en tant qu'inhibiteur de cristallisation des substances actives, et quel que soit le type de substances actives, par exemple avec des substances actives solubles en milieu aqueux, permettant d'obtenir l'imprégnation d'un excipient polymérique
20 pharmaceutique par une substance active, la substance active se trouvant ainsi sous une forme amorphe stabilisée. Un tel procédé comprend une étape de diffusion moléculaire en mode statique à l'aide de CO₂ supercritique.

Des procédés utilisant une telle étape ont déjà été décrits dans l'art antérieur. Toutefois
25 ils n'ont jamais été utilisés sans agitation pour l'imprégnation d'un excipient pharmaceutique polymérique selon l'invention, et en particulier d'un excipient non poreux, sans ajout de solvant autre que le CO₂ supercritique.

Ainsi, la demande de brevet WO03/043604 décrit un procédé d'inclusion d'une
30 substance active dans un support poreux comprenant une étape de diffusion moléculaire

en mode statique. Toutefois un tel procédé permet l'obtention d'un complexe (ou composé d'inclusion) entre la substance active et le support poreux et non l'obtention d'un excipient polymérique imprégné par la substance active. En outre le support utilisé est poreux et n'est pas un excipient polymérique puisqu'il s'agit de cyclodextrine. De plus le procédé n'est utilisé qu'avec des substances actives bien précises, c'est à dire une substance active peu soluble dans un milieu aqueux, le support poreux étant quant à lui soluble. En outre le procédé est assez long puisque l'étape de diffusion moléculaire dure au minimum 16 heures. Enfin ce procédé comprend obligatoirement une étape de lavage par du CO₂ supercritique du complexe obtenu, ce qui rallonge d'autant le procédé.

La demande de brevet WO2004/096284 décrit un procédé de préparation de complexes moléculaires solubles comprenant une étape de diffusion moléculaire en mode statique. Toutefois un tel procédé permet l'obtention d'un complexe entre la substance active et la molécule hôte et non l'obtention d'un excipient polymérique imprégné par la substance active. En effet la complexation est l'inclusion d'une molécule invitée (ici la substance active) dans la cavité d'une molécule hôte. Elle est déterminée par un équilibre de complexation défini par une constante K_s. La molécule hôte présente donc obligatoirement une cavité et est donc poreuse, ce qui n'est pas le cas de l'excipient pharmaceutique polymérique selon l'invention. En outre la molécule hôte n'est pas un excipient polymérique puisqu'il s'agit de cyclodextrine. En outre le procédé comprend obligatoirement la présence d'un autre solvant que le CO₂ supercritique appelé agent de diffusion tel que par exemple de l'eau. Comme le montrent les exemples, l'absence de cet agent empêche la formation de complexes moléculaires. Il ne permet donc pas l'obtention d'une poudre sèche directement après l'étape de diffusion moléculaire contrairement au procédé selon l'invention. De plus le procédé n'est utilisé qu'avec des substances actives bien précises, c'est à dire une substance active peu soluble dans un milieu aqueux, la molécule hôte étant quant à elle soluble.

Le brevet US 6,414,050 décrit quant à lui un procédé de préparation d'une composition par mise en contact à l'aide de CO₂ supercritique d'un substrat de polymère et d'un substrat de matériau biofonctionnel. Toutefois, les conditions de pression et de

température choisies pour cette mise en contact sont telles qu'elles permettent de réduire la viscosité du polymère pour le plastifier (c'est à dire qu'il y a ramollissement) ou le fondre et/ou le gonfler. Les conditions sont donc assez drastiques et il y a une modification visible à l'œil nu de la structure du polymère. En outre la composition
5 obtenue est poreuse puisque en raison de la liquéfaction du polymère, lorsque le CO₂ est éliminé il forme de bulles dans le polymère qui est en train de se solidifier. De plus dans tous les exemples, l'étape de mise en contact a été mise en œuvre avec agitation, ce qui pose des problèmes d'industrialisation du procédé en raison des surcoûts que cela entraîne. En outre il n'y a pas de modification de la forme physique de la substance
10 active, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'amorphisation de cette substance active par la procédé décrit. De plus, il n'y a pas de mélange préalable entre la substance active et le polymère puisque que l'étape de mise en contact avec du CO₂ supercritique a lieu sous agitation. Enfin, pour obtenir une poudre, il est nécessaire de pulvériser le produit obtenu à travers une buse de pulvérisation ce qui complexifie le procédé.

15

Les inventeurs ont donc découvert un procédé alliant les avantages de l'utilisation d'une étape de diffusion moléculaire en mode statique avec du CO₂ supercritique, sans les désavantages de l'art antérieur, tels que par exemple :

- la nécessité d'utiliser un excipient poreux ou
- 20 - un procédé trop long par exemple en raison d'un nombre d'étape trop important (lavage supplémentaire avec CO₂ supercritique ou pulvérisation avec une buse),
ou
- des conditions de température et de pression trop drastiques ce qui provoque la liquéfaction ou au moins le ramollissement du polymère ou ce qui rallonge le
25 procédé ou
- l'utilisation de l'agitation lors de l'étape de diffusion moléculaire.

La présente invention concerne donc un procédé batch d'imprégnation d'un excipient pharmaceutique polymérique par une substance active, caractérisé en ce qu'il comprend
30 les étapes successives suivantes :

- a) mélange de la substance active et de l'excipient pharmaceutique polymérique non poreux, l'excipient pharmaceutique polymérique étant sous forme solide et insoluble dans le CO₂ supercritique et n'étant pas de la polyvinylpyrrolidone non réticulé;
- b) mise en œuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact en mode statique sans agitation du mélange obtenu à l'étape a) avec du CO₂ supercritique à une pression comprise entre 80 et 170 bars et à une température comprise entre 31 et 90°C pendant entre 1 et 6 heures,
- c) récupération de l'excipient pharmaceutique polymérique imprégné par la substance active obtenu à l'étape b), l'excipient pharmaceutique polymérique imprégné n'étant pas poreux et étant sous forme solide et la substance active étant sous forme amorphe.

Dans le cadre de la présente invention, l'excipient pharmaceutique polymérique utilisé est non poreux. Il ne s'agit donc pas d'une cyclodextrine ou d'une molécule hôte ayant la forme d'une cage et permettant la formation d'un complexe moléculaire. En effet le produit obtenu par le procédé selon la présente invention n'est pas un complexe entre l'excipient et la substance active mais un excipient imprégné par la substance active. Le produit obtenu est donc une dispersion solide au niveau moléculaire entre l'excipient pharmaceutique polymérique et la substance active et non une insertion de la substance active dans la cavité d'un excipient poreux. Ainsi la substance active imprégnant l'excipient polymérique se trouve sous forme amorphe. Il y a donc eu en particulier modification physique de la substance active lors de son imprégnation.

Au sens de la présente invention on entend par « excipient polymérique » tout excipient polymérique ayant une longue chaîne. Il ne s'agit donc pas d'un oligomère tel qu'une cyclodextrine ou le lactose. En particulier la chaîne polymérique de l'excipient polymérique selon l'invention comprend au moins 10 motifs par exemple au moins 20 motifs.

Au sens de la présente invention, on entend par « excipient pharmaceutique » tout excipient utilisable en milieu pharmaceutique, alimentaire ou vétérinaire. En particulier il peut s'agir d'un excipient ayant la fonction d'agent diluant, liant, enrobant, anti-

adhérent, désintégrant, fluidifiant, solubilisant, lubrifiant, stabilisant, antiagglomérant, anti-humidité, de masquage de gout ou de charge, de modification du profil de libération (à libération prolongée par exemple) etc.

Dans un mode de réalisation particulier, il s'agit d'un polymère cellulosique, tel que par exemple cellulose, méthylcellulose, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose ou carboxyméthylcellulose, d'une cire, d'une gomme végétale ou de synthèse, telle que par exemple gomme de guar, d'acacia, de xanthane ou de caroube, d'un polyéthylène glycol, d'un polymère phtalique tel que par exemple la cellulose acéto-phtalate, de la polyvinylpyrrolidone réticulé, de l'amidon ou une maltodextrine ou un mélange de ceux-ci. En particulier, il ne s'agit pas d'un polysaccharide et/ou d'un polyose. Dans un autre mode de réalisation particulier, l'excipient pharmaceutique polymérique est choisi dans le groupe constitué par un polymère cellulosique, la polyvinylpyrrolidone réticulé et leur mélange, en particulier dans le groupe constitué par la carboxyméthylcellulose par exemple de sodium, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, la polyvinylpyrrolidone réticulé et leur mélange.

L'excipient pharmaceutique polymérique selon l'invention se trouve sous forme solide à température ambiante et donc lors de l'étape a) du procédé selon l'invention. En outre sa température de transition vitreuse (T_g) et de fusion (T_f) est telle que lors de l'étape b) l'excipient polymérique reste sous forme solide et donc ne se liquéfie pas. Il n'y a donc pas gonflement et plastification de l'excipient polymérique lors de cette étape. Il y a cependant une augmentation de la mobilité des chaînes polymérique lors de cette étape b), ce qui permet la pénétration de la substance active dans l'excipient polymérique et donc son imprégnation par la substance active.

L'excipient polymérique selon l'invention n'est pas de la polyvinylpyrrolidone non réticulée. En effet un tel excipient est déjà bien connu comme inhibiteur de cristallisation des substances actives et n'a donc pas besoin d'être imprégné par le procédé selon la présente invention. En outre la mobilité de ses chaînes polymériques est particulièrement importante. Le procédé selon la présente invention s'adresse plutôt

à des excipients pharmaceutiques polymériques dont les chaînes polymériques sont peu mobiles en particulier à température ambiante tel que le PVP réticulé.

L'excipient pharmaceutique polymérique utilisable dans le procédé selon la présente invention est en particulier insoluble en milieu aqueux.

- 5 De façon surprenante, les inventeurs se sont aperçus que le procédé selon la présente invention permet de surexprimer les fonctionnalités de l'excipient pharmaceutique polymérique utilisé. En effet si un excipient est par exemple un agent désintégrant (comme par exemple la polyvinylpyrrolidone réticulée ou la carboxyméthylcellulose de sodium), suite à son imprégnation par la substance active à l'aide du procédé selon la
- 10 présente invention son pouvoir désintégrant est considérablement amélioré (c'est-à-dire presque doublé). Par ailleurs il est tout à fait étonnant de pouvoir imprégner un excipient polymérique pharmaceutique ayant la fonction d'agent désintégrant par une substance active et d'obtenir une forme amorphe stabilisée de la substance active.
- 15 Par « substance active » on entend au sens de la présente invention, toute substance active qu'elle soit soluble ou peu soluble dans un milieu aqueux. Ce procédé n'est donc pas limité aux substances actives peu solubles dans un milieu aqueux. Le but de l'imprégnation n'est donc pas uniquement d'améliorer la dissolution de la substance active en milieu aqueux, mais principalement de permettre d'obtenir une forme amorphe
- 20 stabilisée de la substance active. Ainsi, en particulier on utilisera une substance active dont la forme amorphe n'est pas stabilisée. Dans un mode de réalisation particulier lors de l'étape a) la substance active se trouve sous forme cristalline. En outre lors de l'étape c) la substance active est sous forme amorphe. Il y a donc eu amorphisation de la substance active lors de l'étape b), c'est-à-dire lors de son imprégnation de l'excipient pharmaceutique polymérique. La substance active peut-être un actif pharmaceutique (on
- 25 peut citer à titre d'exemple les analgésiques, les antipyrétiques, l'aspirine et ses dérivés, les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les antiulcéreux, les antihypertenseurs, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les oligonucléotides présentant une activité thérapeutique, les peptides présentant une activité thérapeutique et les protéines
- 30 présentant une activité thérapeutique), cosmétique ou nutraceutique ou un mélange de

celles-ci. En particulier, la substance active est insoluble dans le CO₂ supercritique (telle que par exemple la vinflunine).

Par « substance active peu soluble dans un milieu aqueux », on entend au sens de la présente invention toute substance active peu ou pas soluble dans un milieu aqueux et
5 ayant en particulier une solubilité inférieure à au moins 20 µg/ml.

En particulier, la substance active selon l'invention est choisie dans le groupe constitué par les dérivés d'anilide, les dérivés d'épipodophyllotoxine, le minoxidil, le piroxicam, l'acide valérique, l'acide octanoïque, l'acide laurique, l'acide stéarique, l'acide tiaprofénique, l'oméprazole, l'éconazole, le miconazole, le kétoconazole, l'astémizole,
10 la cyclobenzaprine, la nimésulide, l'ibuprofène, la téfénadine, le dompéridone, le naproxen, l'éflucimibe, le kétoprofène, la vinflunine, le milnacipran, le fénofibrate, le sulfate ferreux monohydrate, le sulfate ferreux heptahydrate et leur mélange, plus particulièrement choisie dans le groupe constitué par le kétoprofène, la vinflunine, le milnacipran, le fénofibrate, le sulfate ferreux monohydrate, le sulfate ferreux
15 heptahydrate et leur mélange.

Par « CO₂ supercritique », on entend au sens de la présente invention le CO₂ utilisé à une température et une pression supérieure à sa valeur critique.

Par « mode statique » on entend au sens de la présente invention une réaction ou un
20 procédé dans lequel tous les réactifs sont mis simultanément en présence et où on laisse la réaction se dérouler. Par exemple, dans l'étape b) de la présente invention, on met dans un autoclave le mélange obtenu à l'étape a) et du CO₂ supercritique et on laisse réagir pendant plusieurs heures. La masse de produit n'évolue pas durant la réaction. A l'inverse, en mode dynamique, les réactifs sont apportés au fur et à mesure de
25 l'évolution de la réaction ou de la production. Souvent dans le cadre d'un mode dynamique, il y a circulation d'un fluide ou agitation. La masse de produit évolue durant la production.

En outre le procédé selon l'invention est un procédé batch. Ainsi tous les ingrédients nécessaires à l'imprégnation sont apportés en une seule fois au début de l'étape b) et l'excipient polymérique imprégné est obtenu à la fin de l'étape b).

Aucun autre ingrédient n'est ajouté ou enlevé entre le début et la fin de l'étape b).

- 5 Dans un mode de réalisation particulier, le ratio massique entre le principe actif et l'excipient pharmaceutique polymérique dans l'excipient pharmaceutique polymérique imprégné est compris entre 1 et 60%, en particulier entre 1 et 50%, plus particulièrement entre 20 et 35%, par exemple entre 10 et 35%.
- 10 L'étape a) du procédé selon la présente invention est très importante car elle permet le mélange intime des deux ingrédients (excipient pharmaceutique polymérique + substance active) avant l'étape de diffusion moléculaire, qui elle est mise en œuvre sans agitation. Par « mélange intime » de A et de B on entend un mélange de A et de B dans lequel A et B se retrouvent uniformément répartis au sein du mélange obtenu. L'étape a)
- 15 permet donc de réduire la durée de l'étape b). En particulier cette étape est mise en œuvre avec un mélangeur du type mélangeur à tambour, mélangeur convectif, mélangeur fluidisé ou mélangeur statique.
- Particulièrement la substance active lors de l'étape a) est sous forme solide, plus particulièrement sous forme de poudre, par exemple sous forme cristalline. Dans un
- 20 mode de réalisation particulier lors de l'étape a), la substance active et l'excipient pharmaceutique polymérique sont sous forme solide, en particulier sous forme de poudre. Le mélange obtenu à la fin de l'étape a) est donc par exemple un mélange physique, de façon particulière une poudre sèche.
- Particulièrement l'étape a) est mise en œuvre à température et pression ambiante.
- 25 L'étape b) du procédé selon la présente invention permet l'imprégnation de l'excipient pharmaceutique polymérique. L'utilisation du CO₂ supercritique évite l'utilisation d'un solvant organique qui devra être ensuite éliminé de l'excipient pharmaceutique polymérique imprégné obtenu.
- Dans un mode de réalisation particulier, l'étape b) est mise en œuvre dans un réacteur
- 30 fermé, en particulier un autoclave. Le mélange obtenu à l'étape a) est donc introduit

dans ce réacteur, de façon concomitante ou successive avec le CO₂. Le CO₂ est introduit sous forme de gaz. Le réacteur est ensuite fermé et il est mis sous pression et porté à la température désirée pendant le temps nécessaire pour que le CO₂ se trouve sous forme supercritique et pour obtenir l'imprégnation de l'excipient pharmaceutique polymérique par la substance active, sans liquéfaction ou ramollissement de cet excipient. En effet

5 pendant toute cette étape b), l'excipient pharmaceutique polymérique reste sous forme solide et en particulier sous forme de poudre. Il n'y a aucune modification visible à l'œil nu de la structure de l'excipient pharmaceutique polymérique. Particulièrement, si la substance active est elle-même sous forme solide et en particulier sous forme de poudre,

10 la substance active reste également sous forme solide et en particulier sous forme de poudre pendant toute la durée de l'étape b) et il n'y a pas de modification visible à l'œil nu de la structure de la substance active.

Dans un mode de réalisation particulier, la température de l'étape b) est comprise entre 40 et 85°C de façon par exemple entre 50 et 80°C.

15 Dans un autre mode de réalisation particulier, la pression de l'étape b) est comprise entre 100 et 160 bars, par exemple égale à 150 bars.

Dans encore un autre mode de réalisation particulier, il n'y a pas d'étape de lavage par CO₂ supercritique après l'étape b) et/ou d'étape de séchage et/ou d'étape de pulvérisation, en particulier à l'aide d'une buse.

20 Dans un mode de réalisation particulier, le temps de contact de l'étape b) est compris entre 1 et 3 heures, par exemple égal à deux heures.

L'étape b) du procédé selon la présente invention est mise en œuvre sans agitation, ce qui rend le procédé facilement industrialisable. En effet au vu des excipients pharmaceutiques utilisés dans le cadre de la présente invention, et en particulier en

25 raison du fait que l'excipient conserve sa forme solide pendant toute la durée de l'étape b), l'utilisation de l'agitation dans un réacteur haute pression n'est possible qu'au stade du laboratoire (utilisation d'un réacteur de quelques litres) et non au stade industriel. En effet, pour transmettre le mouvement du moteur (qui est à la pression atmosphérique) à un arbre d'agitation (qui est sous haute pression) on ne peut pas assurer l'étanchéité avec

des joints "classique". On utilise donc un entrainement magnétique: un aimant qui entraine un autre aimant, cela limite les possibilités en termes de couple d'agitation.

Dans un mode de réalisation particulier, le procédé est mis en œuvre en l'absence de solvant additionnel. En particulier l'eau est absente de l'étape b) selon la présente invention. Le mélange obtenu à l'étape a) est sec. De même, le produit obtenu à la fin de l'étape b) est sec.

Ainsi, le seul solvant présent lors de l'étape b) de la présente invention est le CO₂ à l'état supercritique.

10 L'étape c) permet de récupérer et d'isoler l'excipient pharmaceutique polymérique imprégné obtenu suite à l'étape b) et éventuellement de le séparer de la substance active qui n'a pas imprégné l'excipient polymérique et/ou de l'excipient pharmaceutique polymérique qui n'a pas été imprégné. Pour cela, le réacteur utilisé à l'étape b) est dépressurisé et refroidit. Le CO₂ est éliminé sous forme de gaz.

15 L'excipient pharmaceutique polymérique imprégné se trouve sous forme solide.

Si l'excipient pharmaceutique polymérique était sous forme de poudre au début de l'étape b), alors il reste sous forme de poudre après son imprégnation, c'est-à-dire à la fin de l'étape b) et lors de l'étape c). En particulier, en raison de l'absence d'eau lors de l'étape b) du procédé selon la présente invention la poudre obtenue est une poudre

20 sèche. Il n'est donc pas nécessaire de sécher cette poudre.

La substance active qui imprègne l'excipient pharmaceutique polymérique est sous forme amorphe stabilisée. Ainsi cette substance active conserve cette forme amorphe durant toute sa durée de conservation et en particulier au moins 2 mois, de en particulier jusqu'à un an. Par le terme « substance active sous forme amorphe stabilisée », on

25 entend au sens de la présente invention, toute substance active ayant une propension à cristalliser ou recristalliser maintenue sous forme amorphe sur une durée plus longue que si elle n'est pas traitée par le procédé selon la présente invention, en particulier sur une durée d'au moins 6 mois, encore plus particulièrement sur une durée d'au moins 1 an.

L'excipient pharmaceutique imprégné par la substance active peut être utilisé dans la préparation de toute composition pharmaceutique, cosmétique ou nutraceutique dans laquelle la présence de la substance active sous forme amorphe est nécessaire.

En particulier il peut être utilisé dans la fabrication de pilules, comprimés ou gélules
5 destinées à la voie orale.

La présente invention concerne en outre un excipient pharmaceutique polymérique sous forme solide non poreux imprégné par une substance active caractérisé en ce qu'il est susceptible d'être obtenu par le procédé selon la présente invention tel que décrit ci-dessus, en ce que la substance active est sous forme amorphe et est soluble dans l'eau et
10 en ce que l'excipient pharmaceutique polymérique n'est pas de la polyvinylpyrrolidone non réticulé et est insoluble dans le CO₂ supercritique.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la substance active est du milnacipran, en particulier sous forme de chlorhydrate, par exemple l'énantiomère (1S,
15 2R).

Dans un autre mode de réalisation particulier, l'excipient pharmaceutique polymérique est un agent de charge, en particulier choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et leurs mélanges.

20 La présente invention concerne en outre l'excipient pharmaceutique polymérique sous forme solide imprégné par du milnacipran selon la présente invention pour utilisation à titre de médicament.

Elle concerne enfin l'excipient pharmaceutique polymérique sous forme solide imprégné par du milnacipran, en particulier sous forme de l'énantiomère (1S, 2R), selon
25 la présente invention pour utilisation à titre de médicament ayant une action antidépresseur et/ou destiné au traitement de la dépression, telle que la dépression profonde, la dépression résistante, la dépression psychotique, la dépression induite par des traitements avec l'interféron, les états dépressifs, le syndrome maniaco-dépressif, les états de dépression saisonniers, les épisodes dépressifs en relation avec l'état de
30 santé général et la dépression dues à des substances altérants l'humeur, des maladies

bipolaires, de la schizophrénie, de l'anxiété générale, des états moroses et de marasmes, des maladies dues au stress, des attaques de panique, des phobies, des troubles post-traumatiques, de la phobie sociale, des troubles obsessionnels-compulsifs, des désordres du comportement, de la désintoxication toxicomaniaque, de la dépression du système immunitaire, des syndromes de fatigue et de douleur associée, du syndrome de fatigue chronique, de l'autisme, des troubles de l'attention dues à l'hyperactivité, des troubles du sommeil, des troubles dysphoriques prémenstruels, des maladies cardiovasculaires, des maladies neurodégénératives et des syndromes d'anxiété et de dépression associés (maladie d'Alzheimer, chorée de Huntington, maladie de Parkinson) incontinence urinaire des troubles de l'alimentation, de la boulimie névrotique, de l'anorexie névrotique, de l'obésité, de l'apathie, de la migraine, et/ou du syndrome du colon irritable et/ou destiné au traitement du syndrome fibromyalgique et/ou d'autres désordres fonctionnels, et/ ou au traitement de troubles psychiatriques, en particulier des désordres du système nerveux central, plus particulièrement tout en réduisant le risque de tendances suicidaires.

Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif non limitatif

EXEMPLES

EXEMPLE 1 : avec le kétoprofène

20 1a Kétoprofène / PVP (polyvinylpyrrolidone) réticulé

Mélange de poudre: 1g de Kétoprofène sous forme cristalline (SIGMA) + 2g de Polyplasdone XL 10(ISP) manuellement au mortier (étape a) du procédé selon la présente invention).

25 Traitement avec CO₂ supercritique (SC) à 150 bars, 80 °C, 2h (étape b) du procédé selon la présente invention) par mise sous pression d'un autoclave haute pression à température régulée contenant le mélange.

Récupération de la poudre (étape c) du procédé selon la présente invention) par dépressurisation de l'autoclave.

1b Kétoprofène / méthylcellulose

Mélange de poudre:1g de Kétoprofène sous forme cristalline(SIGMA) + 2g de Metolose SM 4 (SEPPIC) manuellement au mortier (étape a) du procédé selon la présente invention)

Traitement avec CO₂ SC à 150 bars, 80 °C, 2h (étape b) du procédé selon la présente invention) par mise sous pression d'un autoclave haute pression à température régulée contenant le mélange.

Récupération de la poudre (étape c) du procédé selon la présente invention) par dépressurisation de l'autoclave.

1c Kétoprofène / hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)

10 Mélange de poudre:1g de Kétoprofène sous forme cristalline (SIGMA) + 2g de Benecel HPMC (ASHLAND) manuellement au mortier (étape a) du procédé selon la présente invention)

Traitement avec CO₂ SC à 150 bars, 80 °C, 2h (étape b) du procédé selon la présente invention) par mise sous pression d'un autoclave haute pression à température régulée contenant le mélange.

Récupération de la poudre (étape c) du procédé selon la présente invention) par dépressurisation de l'autoclave.

1d (exemple comparatif) Kétoprofène / Lactose

20 Mélange de poudre:1g de Kétoprofène sous forme cristalline (SIGMA) + 2g de lactose manuellement au mortier (étape a) du procédé selon la présente invention)

Traitement avec CO₂ SC à 150 bars, 80 °C, 2h (étape b) du procédé selon la présente invention) par mise sous pression d'un autoclave haute pression à température régulée contenant le mélange.

Récupération de la poudre (étape c) du procédé selon la présente invention) par dépressurisation de l'autoclave.

Protocole analytique et résultats concernant l'amorphisation de la substance active (kétoprofène):

L'analyse calorimétrique différentielle ou DSC permet d'observer les accidents thermiques caractéristiques d'un corps (déshydratation, cristallisation, fusion,...).

Ces analyses ont été effectuées sur un appareil DSC, METTLER-TOLEDO. On place une quantité connue de poudre dans une capsule en aluminium dans le creuset « échantillon » de l'appareil. On effectue une rampe de température de 20 à 110 °C à une vitesse de 5 °C/min.

- 5 La température de fusion du kétoprofène est de 94°C, son enthalpie de fusion est égale à 116 J/g. On mesure l'amorphisation en comparant le pic de fusion de la substance active dans la poudre après traitement avec « CO₂ supercritique » selon la présente invention à celui du mélange physique correspondant.

Si le pic de fusion du kétoprofène disparaît complètement alors l'amorphisation est
10 considérée égale à 100%.

Le tableau 1 ci après montre le % d'amorphisation de la substance active après imprégnation dans l'excipient pharmaceutique polymérique selon l'invention (exemple 1a, 1b et 1c) ou dans le lactose (exemple 1d) à T0 (juste après le procédé selon l'invention) ou après stockage pendant 2 mois, 4 mois, 7 mois ou 1 an.

15 **Tableau 1**

Amorphisation	T0	T0 + 2 mois	T0 + 4 mois	T0 + 7 mois	T0 + 1 an
Exemple 1a	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Exemple 1b B	100 %	100%	100 %	100 %	
Exemple 1c	100 %	100%	100 %	100 %	
Exemple 1d	0%				

Les échantillons ont été stockés sans aucune précaution particulière. L'analyse DSC a été réalisée plusieurs fois durant une année et montre que l'amorphisation de la substance active est stabilisée dans le cas des exemples 1a, 1b et 1c.

Après analyse DSC, on constate que le taux d'amorphisation du kétoprofène est nul
20 dans le cas de l'exemple 1d.

L'utilisation de lactose comme excipient ne conduit pas à l'obtention d'une dispersion solide stabilisée. De même, pour tous les essais réalisés avec une cyclodextrine dans les différents exemples du brevet WO2004/096284: l'absence d'eau ajoutée lors de l'étape

b) du procédé selon la présente invention empêche la complexation, il n'y a donc pas d'amorphisation.

Le lactose (deux unités glucose) et la cyclodextrine (sept unités glucose) sont des oligosaccharides et non pas des polymères.

5 Accélération de la cinétique de dissolution avec les exemples 1a, 1b et 1c (super-désintégrant)

Protocole analytique :

Dans un erlenmeyer de 100 ml, introduire une prise d'essai équivalente à 50 mg exactement mesuré de kétoprofène pur ou imprégnant le PVP réticulé. Ajouter 50 ml
10 d'eau. Mettre sous agitation magnétique à 400 tour par minutes dans un bain-marie à 37°C +/- 2°C. Effectuer un prélèvement de 2 ml sous agitation magnétique à 5, 15 et 30 minutes. Filtrer ces prélèvements sur filtres polypropylène 0,45 µm Gelman GHP Acrodisc. La solution doit être limpide.

Déterminer la teneur en kétoprofène par chromatographie liquide.

15 Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2 suivant:

Tableau 2

	EXCIPIENT	Dosage % kétoprofène	Dissolution (µg/ml)		
			15 min	30 min	60 min
kétoprofène	/	/	173	179	171
Mélange Physique	PVP réticulé XL10	29,3	157	177	172
Exemple 1a	PVP réticulé XL10	29,3	279	310	311
Exemple 1b	Metolose SM 4	31,21	399	437	459
Exemple 1c	Benecel HPMC	31,65	399	495	556
Exemple 1d	Lactose	30,13	104	176	183

Le procédé selon la présente invention permet d'améliorer la cinétique de dissolution du kétoprofène.

EXEMPLE 2 : avec la vinflunine

2a :Vinflunine base / carboxyméthylcellulose

5 Mélange de poudre:1g de Vinflunine base sous forme cristalline + 2g de Croscarmellose de Sodium manuellement au mortier (étape a) du procédé selon la présente invention)

Traitement avec CO₂ SC à 150 bars, 50 °C, 2h (étape b) du procédé selon la présente invention) par mise sous pression d'un autoclave haute pression à température
10 régulée contenant le mélange.

Récupération de la poudre (étape c) du procédé selon la présente invention) par dépressurisation de l'autoclave.

Accélération de la cinétique de dissolution avec l'exemple 2a (super-désintégrant).

Protocole analytique :

15 Dans un erlenmeyer de 100 ml, introduire une prise d'essai équivalente à 50 mg exactement mesuré de vinflunine. Ajouter 50 ml de tampon pH 6,8. Mettre sous agitation magnétique à 400 rpm. Effectuer un prélèvement de 2 ml sous agitation magnétique à 15, 30, 60 et 120 minutes. Filtrer ces prélèvements sur filtres polypropylène 0.45 µm Gelman GHP Acrodisc. La solution doit être limpide.

20 Déterminer la teneur en vinflunine par chromatographie liquide.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 3 suivant:

Tableau 3

	EXCIPIENT	Dosage % vinflunine	Dissolution (µg/ml)			
			15 min	30 min	60 min	120 min
Vinflunine base	/	/	252	387	520	606
Mélange	Croscarmellose de Sodium	28,9	274	372	416	636

Physique						
Exemple 2a	Croscarmellose de Sodium	28,9	765	801	854	807

Le procédé selon la présente invention permet d'améliorer la cinétique de dissolution de la vinflunine base.

Augmentation de la biodisponibilité avec l'exemple 2a

Protocole analytique :

- 5 L'étude a été menée en Pk exploratoire chez le rat: 2 mg/kg en dose unique, voie orale
Véhicule d'administration : eau distillée (Aguettant)
Animaux mis à jeun (fasted rats)
Méthode bioanalyse LC/MS/MS (chromatographie liquide/spectrométrie de masse/spectrométrie de masse) en détection Electrospray mode positif (ESI+)
- 10 Analyse Pharmacocinétique par Kinetica (Thermo Instruments, US)

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 4 suivant:

Tableau 4

Temps (min)	Vinflunine base	Exemple 2a
0	0	0
0,25	19,37	39,13
0,5	11,75	32,30
1	17,90	28,07
2	14,93	27,23
4	13,80	28,70
6	12,03	19,93
8	10,88	18,27
24	2,59	3,39
Paramètres pharmacocinétiques		
Cmax (ng/ml)	19,37	39,13
Tmax (h)	0,25	0,25

AUClast (ng.h/ml)	199,80	340,10
½ vie (h)	7,90	6,90
CL (L/h)	8,70	5,40

Le procédé selon la présente invention permet d'améliorer la bio-disponibilité orale de la vinflunine base (augmentation de l'AUC et du C max).

EXEMPLE 3 : avec le milnacipran

3a Milnacipran / méthylcellulose

5 Mélange de poudre:1,5g de chlorhydrate de Milnacipran (PFM) sous forme cristalline + 7,5g de Metolose SM4 (Seppic) manuellement au mortier (étape a) du procédé selon la présente invention)

Traitement avec CO₂ SC à 150 bars, 80 °C, 2h (étape b) du procédé selon la présente invention) par mise sous pression d'un autoclave haute pression à température
10 régulée contenant le mélange.

Récupération de la poudre (étape c) du procédé selon la présente invention) par dépressurisation de l'autoclave.

3b Milnacipran / HPMC

15 Mélange de poudre:1,5g de chlorhydrate de Milnacipran (PFM) sous forme cristalline + 7,5g d'HPMC (Benecel) manuellement au mortier (étape a) du procédé selon la présente invention)

Traitement avec CO₂ SC à 150 bars, 80 °C, 2h (étape b) du procédé selon la présente invention) par mise sous pression d'un autoclave haute pression à température régulée contenant le mélange.

20 Récupération de la poudre (étape c) du procédé selon la présente invention) par dépressurisation de l'autoclave.

Effet retard - relargage différé (Controlled Release System), avec exemple 3a et 3b

Protocole analytique :

25 Dans un erlenmeyer de 100 ml, introduire une prise d'essai équivalente à 100 mg exactement mesuré de milnacipran. Ajouter 50 ml d'eau. Mettre sous agitation magnétique à 400 rpm. Effectuer un prélèvement de 2 ml sous agitation magnétique à 1,

5, 15, 30 et 60 minutes. Filtrer ces prélèvements sur filtres polypropylène 0.45 µm Gelman GHP Acrodisc. La solution doit être limpide. Effectuer une dilution au 1/5 dans de la phase mobile.

Déterminer la teneur en milnacipran par chromatographie liquide.

5 Les résultats sont rassemblés dans le tableau 5 suivant.

Tableau 5 :

	EXCIPIENT	Dosage % milnacipran	Dissolution (g/l)				
			1 min	5 min	15 min	30 min	60 min
Chlorhydrate de Milnacipran	/	/	10	10,1	10,1	10,1	10,2
Exemple 3a	méthylcellulose	16,8	3,2	4,0	5,4	6,7	8,2
Exemple 3b	HPMC	14,9	0,3	0,6	0,9	1,2	1,7

Le procédé selon l'invention permet le relargage différé du Chlorhydrate de
10 Milnacipran (un principe actif complètement soluble).

REVENDICATIONS

1. Procédé batch d'imprégnation d'un excipient pharmaceutique polymérique non poreux par une substance active, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
- 5 a) mélange de la substance active et de l'excipient pharmaceutique polymérique non poreux, l'excipient pharmaceutique polymérique étant sous forme solide et insoluble dans le CO₂ supercritique et n'étant pas de la polyvinylpyrrolidone non réticulé;
- 10 b) mise en œuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact en mode statique sans agitation du mélange obtenu à l'étape a) avec du CO₂ supercritique à une pression comprise entre 80 et 170 bars, à une température comprise entre 31 et 90°C pendant entre 1 et 6 heures,
- 15 c) récupération de l'excipient pharmaceutique polymérique imprégné par la substance active obtenu à l'étape b), l'excipient pharmaceutique polymérique imprégné n'étant pas poreux et étant sous forme solide et la substance active étant sous forme amorphe.
- 20 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'excipient pharmaceutique polymérique est choisi parmi les agents désintégrant et les agents de charge, en particulier dans le groupe constitué par la polyvinylpyrrolidone réticulé, la carboxyméthylcellulose par exemple de sodium, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose et leurs mélanges.
- 25 3. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le ratio massique entre le principe actif et l'excipient pharmaceutique polymérique est compris entre 1 et 60%, par exemple compris entre 10 et 35%.
- 30

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la substance active est choisie dans le groupe constitué par le kétoprofène, la vinflunine, le milnacipran, le fénofibrate, le sulfate ferreux monohydrate et le sulfate ferreux heptahydrate.
- 5
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la température de l'étape b) est comprise entre 40 et 85°C par exemple entre 50 et 80°C.
- 10
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la pression de l'étape b) est comprise entre 100 et 160 bars, par exemple égale à 150 bars.
- 15
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le temps de contact de l'étape b) est compris entre 1 et 3 heures, par exemple égal à deux heures.
- 20
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le principe actif lors de l'étape a) est sous forme de poudre, par exemple sous forme cristalline.
- 25
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le procédé est mis en œuvre en l'absence de solvant additionnel.
- 30
10. Excipient pharmaceutique polymérique sous forme solide non poreux imprégné par une substance active caractérisé en ce qu'il est susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, en ce que la substance active est sous forme amorphe et est soluble dans l'eau et en ce que l'excipient pharmaceutique polymérique n'est pas de la polyvinylpyrrolidone non réticulé et est insoluble dans le CO₂ supercritique.

11. Excipient pharmaceutique polymérique sous forme solide imprégné par une substance active selon la revendication 10, caractérisé en ce que la substance active est du milnacipran, par exemple sous forme de chlorhydrate.
- 5 12. Excipient pharmaceutique polymérique sous forme solide imprégné par une substance active selon l'une quelconque des revendications 10 ou 11, caractérisé en ce que l'excipient est un agent de charge, par exemple choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et leurs mélanges.
- 10 13. Excipient pharmaceutique polymérique sous forme solide imprégné par du milnacipran selon l'une quelconque des revendications 11 ou 12 pour utilisation à titre de médicament.
- 15 14. Excipient pharmaceutique polymérique sous forme solide imprégné par du milnacipran, en particulier sous forme de l'énantiomère (1S, 2R), selon la revendication 13 pour utilisation à titre de médicament ayant une action antidépresseur et/ou destiné au traitement de la dépression, telle que la dépression profonde, la dépression résistante, la dépression psychotique, la dépression induite par des traitements avec l'interféron, les états dépressifs, le
- 20 syndrome maniaco-dépressif, les états de dépression saisonniers, les épisodes dépressifs en relation avec l'état de santé général et la dépression dues à des substances altérants l'humeur, des maladies bipolaires, de la schizophrénie, de l'anxiété générale, des états moroses et de marasmes, des maladies dues au stress, des attaques de panique, des phobies, des troubles post-traumatiques,
- 25 de la phobie sociale, des troubles obsessionnels- compulsifs, des désordres du comportement, de la désintoxication toxicomaniaque, de la dépression du système immunitaire, des syndromes de fatigue et de douleur associée, du syndrome de fatigue chronique, de l'autisme, des troubles de l'attention dues à l'hyperactivité, des troubles du sommeil, des troubles dysphoriques
- 30 prémenstruels, des maladies cardiovasculaires, des maladies neurodégénératives et des syndromes d'anxiété et de dépression associés

(maladie d'Alzheimer, chorée de Huntington, maladie de Parkinson)
incontinence urinaire des troubles de l'alimentation, de la boulimie
névrotique, de l'anorexie névrotique, de l'obésité, de l'apathie, de la migraine,
et/ou du syndrome du colon irritable et/ou destiné au traitement du syndrome
5 fibromyalgique et/ou d'autres désordres fonctionnels, et/ ou au traitement de
troubles psychiatriques, en particulier des désordres du système nerveux
central, plus particulièrement tout en réduisant le risque de tendances
suicidaires.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 722816
FR 0953221

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 94/18264 A (MINNESOTA MINING & MFG [US]; PERMAN CRAIG A [US]; BARTKUS JOANNE M [US] 18 août 1994 (1994-08-18) * page 46, ligne 20 - ligne 35 * * page 53, ligne 6 - page 54, ligne 14 * * page 59, ligne 3 - page 62, ligne 25 * -----	1,3-10, 12	A61K47/38 A61K47/34 A61K31/475 A61K31/192 A61K31/165 A61P37/00 A61P25/00
X	WO 99/25322 A (VECTORPHARMA S P A [IT]; CARLI FABIO [IT]; COLOMBO ITALO [IT]; ALESSI) 27 mai 1999 (1999-05-27) * exemples * * page 1, ligne 33 - page 2, ligne 10 * -----	1-14	A61P13/10 A61P21/04 A61P3/00 A61P1/00
X	CORTESI A ET AL: "Supercritical fluids chromatography for impregnation optimization" JOURNAL OF SUPERCRITICAL FLUIDS, PRA PRESS, US, vol. 19, no. 1, 15 novembre 2000 (2000-11-15), pages 61-68, XP004262617 ISSN: 0896-8446 * tableaux 4,5 * -----	1,3-10, 12	
A	EP 1 894 565 A (PF MEDICAMENT [FR]) 5 mars 2008 (2008-03-05) ----- -/--	11,13,14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
6 novembre 2009		S. von Eggelkraut-G.	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 722816
FR 0953221

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	PASQUALI ET AL: "Supercritical fluid technologies: An innovative approach for manipulating the solid-state of pharmaceuticals" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 60, no. 3, 12 février 2008 (2008-02-12), pages 399-410, XP022476832 ISSN: 0169-409X * page 408, colonne de gauche, alinéa 2 - alinéa 6 *	11,13,14	
A	WO 98/08495 A (PF MEDICAMENT [FR]; PAILLARD BRUNO [FR]; GOUTAY ERIC [FR]; AVAN JEAN L) 5 mars 1998 (1998-03-05)		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		6 novembre 2009	S. von Eggelkraut-G.
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0953221 FA 722816**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 06-11-2009

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9418264	A	18-08-1994	CA 2154359 A1	18-08-1994
			DE 69427121 D1	23-05-2001
			DE 69427121 T2	27-09-2001
			EP 0683804 A1	29-11-1995
			JP 3263080 B2	04-03-2002
			JP 8506612 T	16-07-1996
			US 5340614 A	23-08-1994
			US 5508060 A	16-04-1996

WO 9925322	A	27-05-1999	AU 738748 B2	27-09-2001
			AU 2153199 A	07-06-1999
			BR 9814656 A	03-10-2000
			CA 2310423 A1	27-05-1999
			EP 1033977 A2	13-09-2000
			IT 1296464 B1	25-06-1999
			JP 2001522873 T	20-11-2001
			NZ 505290 A	28-08-2002

EP 1894565	A	05-03-2008	CA 2611724 A1	14-12-2006
			WO 2006132307 A1	14-12-2006
			US 2009049935 A1	26-02-2009

WO 9808495	A	05-03-1998	AT 213629 T	15-03-2002
			AU 727018 B2	30-11-2000
			AU 4121297 A	19-03-1998
			BR 9711378 A	17-08-1999
			CA 2264238 A1	05-03-1998
			CN 1232387 A	20-10-1999
			DE 69710757 D1	04-04-2002
			DE 69710757 T2	04-11-2004
			DK 939626 T3	27-05-2002
			EP 0939626 A1	08-09-1999
			ES 2171991 T3	16-09-2002
			FR 2752732 A1	06-03-1998
			JP 2000516946 T	19-12-2000
			PT 939626 E	31-07-2002
			US 6699506 B1	02-03-2004
