

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 29.05.09.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 03.12.10 Bulletin 10/48.

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

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : FLAMEL TECHNOLOGIES Société
anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : CASTAN CATHERINE et CAISSE PHI-
LIPPE.

⑦③ Titulaire(s) : FLAMEL TECHNOLOGIES Société ano-
nyme.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤④ PROCÉDE DE PREPARATION DE PARTICULES CREUSES ET LEURS APPLICATINS.

⑤⑦ L'invention concerne un procédé de préparation de
particules creuses comprenant:

1/ le dépôt sur un substrat partiellement soluble d'un en-
robage composé de 40 à 100% en poids de composés insol-
ubles dans l'eau à pH inférieur à 5 dont au moins un
polymère et de 0 à 60% de composés solubles dans l'eau,
et

2/ l'extraction d'une partie du substrat;
les supports creux ainsi obtenus ainsi que leurs utiliza-
tions notamment dans des compositions pharmaceutiques
flottantes.

FR 2 945 945 - 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.

20

Ainsi, par extrusion sphéronisation (WO 91/18590), on a pu préparer des matrices poreuses de cellulose. En utilisant une poudre de polypropylène mousse, A. Strenbel et al. (International Journal of Pharmaceutics 241 (2002) 278-292, 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. Sencena, Biomaterials 21 (2000) 1135-1144]. Ces méthodes mettent en œuvre des solvants chlorés.

25

Des microparticules de poly(D,L-lactide-co-glycolide) poreuses ont été préparées par atomisation électrodynamique (electrodynamic 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.Taluker 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, des particules poreuses, voire pleines étant produites conjointement.

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 $\times 100$) 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 $1,6 \times 1,6$) de particules pleines obtenues à l'exemple 2.
- La Figure 5 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement $1,6 \times 1,6$) de supports creux obtenus à l'exemple 2.
- La Figure 6 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement $1,6 \times 1,6$) de particules pleines de l'exemple 3.
- La Figure 7 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement $1,6 \times 1,6$) de supports creux obtenus à l'exemple 3.
- La Figure 8 représente une photographie au microscope binoculaire (grossissement $1,6 \times 1,6$) 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.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Définitions

Par "masse volumique" il est entendu la masse volumique apparente après 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. De tels enrobages ont largement été décrits dans la littérature et ceux qui sont tout particulièrement adaptés à l'invention sont ceux décrits notamment dans les demandes de brevet EP 709 087, WO 03/030878, EP 1 524 968, EP 1 524 969 et PCT/FR2009/050719 qui sont incluses par référence.

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 creuses 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 est solubilisé dans le milieu M. De façon avantageuse, 50% en poids du substrat est dissous en moins de 48 heures, de préférence en moins de 24 heures et plus
5 préférentiellement encore en moins de 12 heures. 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 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
10 A, B et C représentent chacun des produits obtenus à l'issue des étapes 1/, 2/ et 3/.

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
15 l'invention pour donner en C, une particule creuse 6 comprenant une enveloppe ou 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.

Selon un mode de réalisation particulier, le procédé selon l'invention est mis en
20 œuvre en utilisant des substrats qui comprennent 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. D'autres éléments peuvent entrer dans la composition des substrats, notamment des charges, agents de compression, lubrifiants, colorants, liants, désintégrants, etc.

25 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 aqueux. L'utilisation d'un milieu M aqueux comme milieu d'extraction est tout à fait
30 avantageuse pour des raisons évidentes de coût et de disponibilité.

Le milieu M permet la dissolution au moins partielle du substrat.

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.

L'extraction du substrat devra être suffisante pour que l'on obtienne des particules creuses, c'est-à-dire des particules présentant une cavité centrale.

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 TP_1 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.

Ce taux d'enrobage TP_1 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.

Ce taux d'enrobage TP_1 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.

5 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.

10 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
15 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
20 fournisseurs, l'acétate phtalate de polyvinyle, la gomme shellac. On peut mettre en œuvre 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.

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

30 On pourra choisir les composés solubles dans l'eau parmi les excipients connus 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 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, ou parmi les plastifiants hydrophiles tels que le triacétate de glycérol, le triéthylcitrate, les tensioactifs. Ces composés pourront bien entendu être utilisés en tant que composé soluble unique, ou plus préférentiellement en mélange.

10 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 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 qui sont incluses par référence.

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, 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.

20 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 $40^{\circ}\text{C} \leq T_{FB} \leq 90^{\circ}\text{C}$, le rapport pondéral B/A étant compris entre 0,25 et 1,5, de préférence entre 0,5 et 1.

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 :

- 5 - 10 à 75 % en poids par rapport au poids total dudit enrobage d'au moins un polymère A insoluble dans l'eau à 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
- 10 - 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 (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.

Le procédé conforme à l'invention peut en outre comprendre une étape 3/ de séchage des particules creuses 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.

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 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 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 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 de la société Aqualon) d'hydroxypropylméthylcellulose (Methocel de BASF) de povidone (Plasdone 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.

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.

L'invention porte alors sur des particules enrobées comprenant les particules creuses décrites précédemment sur la surface desquelles est disposée 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 doit pas être trop importante. Cette quantité est déterminée par le taux de pelliculage TP_2 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 TP_2 correspond au poids de la couche 14 sur le poids total de la microparticule creuse 13.

TP_2 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 encore inférieure ou égale à 0,5 g/mL.

5 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.

Dans ces formulations, les particules enrobées ont un diamètre moyen équivalent en volume compris dans l'une des plages suivantes 50 à 500 μm , 500 à 1000 μm , 1000 à 10 4000 μm .

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

15 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° 09 53601.

Ainsi, la présente invention concerne une composition multiparticulaire telle que 20 décrite précédemment dans laquelle le principe actif est un principe actif pharmaceutique.

Principe actif pharmaceutique

De telles compositions pharmaceutiques sont particulièrement avantageuses pour 25 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.

Les principes actifs mis en œuvre dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent appartenir aux familles de substances actives suivantes : les agents 30 de traitement de l'abus d'alcool, les agents de traitement de la maladie d'Alzheimer, les anesthésiques, les agents de traitement de l'acromégalie, les analgésiques, les antiasthmatiques, les agents de traitement des allergies, les agents anticancéreux, les anti-inflammatoires, les anticoagulants et antithrombotiques, les anti-convulsivants, les

antiépileptiques, les antidiabétiques, les antiémétiques, les antiglaucomes, les antihistaminiques, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antifongiques, les antiviraux, les antiparkinsoniens, les anti-cholinergiques, les antitussifs, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les agents cardiovasculaires, les hypolipémiants, les anti-
 5 arythmiques, les vasodilatateurs, les antiangineux, les anti-hypertenseurs, les vasoprotecteurs, les inhibiteurs de cholinestérase, les agents de traitement des désordres du système nerveux central, les stimulants du système nerveux central, les contraceptifs, les promoteurs de fécondité, les inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, les agents de traitement de la mucoviscidose, les agonistes des récepteurs de la dopamine, les agents
 10 de traitement de l'endométriose, les agents de traitement des dysfonctionnements érectiles, les agents de traitement de la fertilité, les agents de traitement des troubles gastro-intestinaux, les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs, les agents de traitement des troubles de la mémoire, les antimigraineux, les myorelaxants, les analogues de nucléosides, les agents de traitement de l'ostéoporose, les
 15 parasympathomimétiques, les prostaglandines, les agents psychothérapeutiques, les sédatifs, les hypnotiques et tranquillisants, les neuroleptiques, les anxiolytiques, les psychostimulants, les antidépresseurs, les agents de traitements dermatologiques, les stéroïdes et les hormones, les amphétamines, les anorexigènes, les anti-douleurs non analgésiques, les anti-épileptiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les
 20 hypnotiques, les laxatifs, les psychotropes et toutes les associations de ces produits.

Plus particulièrement, les principes actifs peuvent être choisis dans le groupe comprenant la metformine, l'acide acétylsalicylique, l'amoxicilline, la ciprofloxacine, la pentoxifylline, la prazosine, l'aciclovir, la nifédipine, le diltiazem, le naproxène, l'ibuprofène, le flurbiprofène, le kétoprofène, le fénoprofène, l'indométhacine, le
 25 diclofénac, le fentiazac, le valérate d'estradiol, le métoprolol, l'aténolol, le sulpiride, le captopril, la cimétidine, la zidovudine, la nifédipine, la terfénadine, , le salbutamol, la carbamazépine, la ranitidine, l'énalapril, la simvastatine, la fluoxétine, l'alprazolam, la famotidine, le ganciclovir, le famciclovir, la spironolactone, la mésalazine, la quinidine, la morphine, la pentazocine, le paracétamol, l'oméprazole, le métoclopramide, le
 30 furosémide, la riboflavine, les cyclosporines, l'allopurinol, le chlordiazépoxyde, la cétirizine, le captopril, le carvedilol, le misoprostol, la clarithromycine, le vérapamil, l'acide *p*-amino-benzoïque, le piroxicam, le répaglinide, leurs hydrates ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et leurs mélanges.

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.

Tout type d'enrobage conférant une libération contrôlée peut être mis en œuvre dans les compositions pharmaceutiques de l'invention. En particulier, on peut citer les enrobages décrits notamment dans les demandes de brevet EP 0 709 087, WO 03/030878, EP 1 524 968, EP 1 524 969 et PCT/FR2009/050719 qui sont incluses par référence. 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.

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 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 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,
- 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 poly éthylène 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 comprend :

- 5 - 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
 10 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
 15 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
 25 d'hydroxypropyl méthylcellulose, acétate succinate d'hydroxypropyl méthylcellulose; 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
 30 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 à libération contrôlée comprend un matériau composé d'au moins :

- 5 - 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 un polymère B possédant une valeur de pH de solubilisation variant dans la plage de pH de 5 à 7 et
- 10 - 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'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 (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 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 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
5 Colorcon Limited (Dartford UK).

Ainsi, selon le choix de l'enrobage et de sa composition, il sera possible d'ajuster 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
10 possèdent des avantages par rapport à des systèmes basés sur des matrices gonflantes et gélifiantes, voire effervescentes : les dimensions des particules enrobées restent 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
15 flotte pas et risque d'être expulsée par le pylore.

La composition pharmaceutique selon la présente invention se présente sous 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
20 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.
25

Mode de préparation des compositions multiparticulaires

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

- a) sélection de particules creuses selon l'invention ;
- 30 b) application du principe actif, éventuellement en présence d'un liant,
- c) éventuellement application d'un enrobage de protection,
- d) application de l'enrobage à libération contrôlée.

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
5 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.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, il peut être nécessaire
10 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
15 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).

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

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.

25 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 coating) en lit d'air fluidisé.

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

30 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.

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 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 correspond à la masse volumique apparente tassée, exprimée en g/mL.

Mesure du diamètre D(4;3)

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

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. A partir de la répartition granulométrique 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 1000µm, 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 D₂), 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 20, 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 heure, 4 heures, 6 heures et/ou 8 heures, 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 heures, plus préférentiellement encore après au moins 6 heures et encore plus préférentiellement après au moins 8 heures.

Mesure de la dissolution du carvédilol phosphate

Le suivi de la dissolution du carvédilol 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 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.

EXEMPLES

Dans les exemples, les abréviations suivantes sont utilisées :

- Plasdane K29/32 : polyvinylpyrrolidone commercialisée par ISP
- Ethocel 7 premium : éthylcellulose commercialisée par Dow Chemicals
- 5 - TEC : citrate de triéthyle commercialisée par Morflex
- 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
- 10 - 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 7 premium, 24 g d'huile de ricin, 24 g de
 15 Plasdane 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
 20 microparticules entière (figure 2a) et en coupe (figure 2b).

Dans un bécher en inox de 1L, on introduit 1L de tampon KH_2PO_4 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 22h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100µm puis séchées à
 25 40°C pendant 15h 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 μ m (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 μ m)
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 précédemment. Le milieu est maintenu à la température ambiante et agité à l'aide d'une hélice à 200 rpm pendant 24 heures. 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

Après 24h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 μm puis séchées à 40°C pendant 2h30 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 6h40. On obtient alors 303,9 g de supports creux que l'on tamise sur une 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.

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 bars 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%

300 mg de supports creux obtenus ont 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 6h, 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.

temps (heures)	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

5 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 Plasdone K29-32, puis 172,8 g d'Ethocel 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
 10 lit d'air fluidisé GATT GPCG1-1, jusqu'à un taux de pelliculage de 30%. On obtient ainsi 795,50 g de microparticules pleines.

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
 15 pleines sont obtenus par granulométrie laser au Malvern voie sèche module Sirocco 2000, conformément au test décrit plus haut.

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 $0,788 \text{ g/cm}^3$.

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
5 représente la fraction de particules pleines à la surface du milieu aqueux en fonction du temps.

temps (heures)	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%

10 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 heures. On mesure l'indice de réfraction et la concentration
15 en sucre dans la suspension au cours de la dissolution, au temps $t = 0$, $t = 18 \text{ h}$ et $t = 24 \text{ h}$.

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

Après 24 h, les microparticules sont tamisées sur tamis de 100 μm puis séchées à 50°C pendant 2h30 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 1h30. On obtient alors 318,9 g de supports creux que l'on tamise sur tamis de 5 630 μm . On recueille 293,7 g de particules de diamètre < 630 μm .

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 10 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 :

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 15 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 (heures)	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 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 granulés 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 K29/32 puis 56,25 g d'Ethocel 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 granulé de carvedilol phosphate et on pulvérise la solution précédemment obtenue de façon à obtenir un taux de pelliculage TP_2 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 :

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

5

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.

10 Les résultats sont présentés sur la figure 11 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. 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 (heures)	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

- 5 On a procédé comme dans l'exemple 4 ci-dessus, en modifiant la valeur de TP_2 , égal dans cet exemple à 15%.

Test de dissolution

- 10 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 l'exemple.

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

15 **Test de flottaison**

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).

20

temps (heures)	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 Plasdane 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 granulés 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 Plasdane K29/32 puis 56,25 g d'Ethocel 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 granulés 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%

25 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

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

10 *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 Plasdone 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 granulés 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%

5

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 (heures)	Fraction de particules à la surface du milieu aqueux
0	100%
0,5	100%
2	90%
3	90%
4	75%
5	50%
6	50%

REVENDICATIONS

- 5 1. Procédé de préparation de particules creuses comprenant :
- 1/ le dépôt 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
 - 10 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/ éventuellement, le séchage des particules creuses obtenues à l'étape 2.
- 15 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que les composés insolubles dans l'eau à pH inférieur à 5 comprennent de 30 à 100% de polymère.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que le taux d'enrobage TP_1 est compris entre 5 et 90%, de préférence 10 à 60% et de préférence 15 à
- 20 40%, le 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.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait
- 25 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.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait
- 30 qu'il comprend une étape 3/ de séchage des particules creuses obtenues après l'extraction du substrat, de préférence conduite en deux séquences, une première séquence de séchage à l'étuve ventilée puis une deuxième séquence de séchage en lit d'air fluidisé.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, 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, 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, et leurs mélanges.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le composé insoluble dans l'eau à pH inférieur à 5 est choisi parmi les cires et corps gras solides au moins jusqu'à 37°C, tels que les huiles végétales hydrogénées, le palmitate de glycérol, le béhénate de glycérol, ou parmi les plastifiants hydrophobes tels que le sébacate de dibutyle, le phtalate de dibutyle, le phtalate de diméthyle, le citrate de tributyle, et leurs mélanges.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, 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, 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 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, ou parmi les plastifiants hydrophiles tels que le triacétate de glycérol, le citrate de triéthyle, les tensioactifs et leurs mélanges.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que 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 $40^{\circ}\text{C} \leq T_{FB} \leq 90^{\circ}\text{C}$, le rapport pondéral B/A étant compris entre 0,25 et 1,5, de préférence entre 0,5 et 1.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que l'enrobage est appliqué par pulvérisation (spray coating) en lit d'air fluidisé.

10

11. Particule creuse pouvant être obtenue par le procédé selon l'une des revendications 1 à 10, présentant une résistance mécanique telle que mesurée par un test de friabilité inférieure à 30 %, de préférence inférieure à 20 %, et plus préférentiellement inférieure à 10 %.

15

12. Utilisation de particules creuses selon la revendication 11 ou préparées selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, 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

13. Formulation 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 définies à la revendication 11 ou préparées selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 10.

25

14. Formulation selon la revendication 13, caractérisée par le fait que lesdites particules enrobées ont un diamètre moyen équivalent en volume compris dans l'une de plages suivantes entre 50 et 500 μm , de préférence entre 500 et 1000 μm , et plus préférentiellement encore entre 1000 et 4000 μm .

30

15. Formulation selon la revendication 13 ou la revendication 14, caractérisée par le fait que le principe actif est un principe actif pharmaceutique.

16. Formulation selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, caractérisée par le fait que la masse volumique apparente des particules enrobées, est inférieure ou égale à 0,7g/mL, de préférence inférieure ou égale à 0,6 g/mL et plus préférentiellement encore inférieure ou égale à 0,5 g/mL.

5

17. Formulation selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, caractérisée par le fait que le taux de pelliculage TP₂ est compris entre 5 et 50 %, de préférence entre 10 et 40 %, et plus préférentiellement encore entre 15 et 30 %

10

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

18. Formulation selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, caractérisée par le fait que l'enrobage à libération contrôlée comprend :

- au moins un polymère filmogène P1 insoluble dans l'eau,
- 15 - 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.

19. Formulation selon la revendication 18, caractérisée par le fait que

- 20 - le polymère filmogène P1 insoluble dans l'eau est 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(meth)acrylate de type A ou B, les copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle et leurs mélanges ;
- le polymère P2 soluble dans l'eau est choisi dans le groupe comprenant la
- 25 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
- 30 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 ;

- le plastifiant PL est 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 ;
- l'agent tensioactif et/ou le lubrifiant éventuel est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée et leurs mélanges.

20. Formulation selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, caractérisée par le fait que 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.

21. Formulation selon la revendication 18 ou 19, caractérisée par le fait que l'enrobage à libération contrôlée comprend :

- 50 à 90% de polymère P1 filmogène insoluble dans l'eau,
- 2 à 25% de polymère P2 hydrosoluble,
- 2 à 20% de plastifiant PL, , et
- 0 à 20% d'agent tensio-actif et/ou lubrifiant.

22. Formulation selon l'une quelconque des revendications 18, 19 et 21, , caractérisée par le fait que 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%.

23. Formulation selon la revendication 20, caractérisée par le fait que 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, qui, de préférence 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

- 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, qui de préférence 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 celluloses 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, e l'acétate phtalate de polyvinyle, et leurs mélanges 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.

24. Formulation selon l'une quelconque des revendications 13 à 23, caractérisée par le fait que le principe actif est choisi dans le groupe comprenant les principes actifs présentant une fenêtre d'absorption courte, les principes actifs présentant une absorption préférentielle dans l'estomac, les principes actifs ayant une activité locale dans l'estomac, et leurs mélanges.

25. Formulation selon l'une quelconque des revendications 13 à 24, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous la forme de sachets, gélules, suspensions, comprimés, ou comprimés orodispersibles.

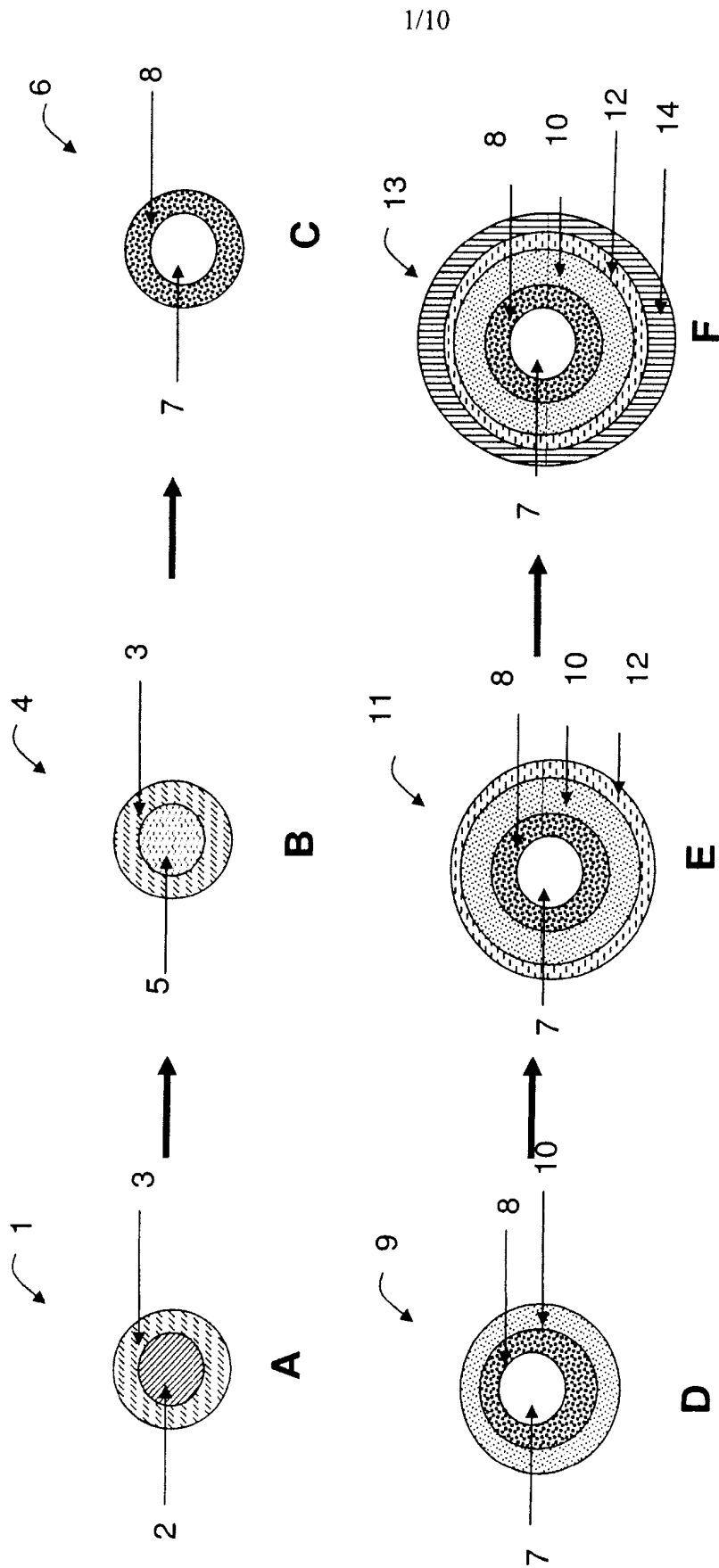
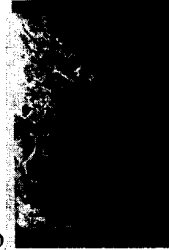
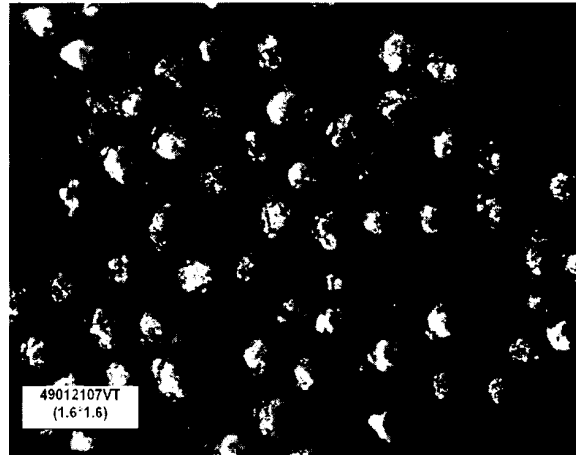
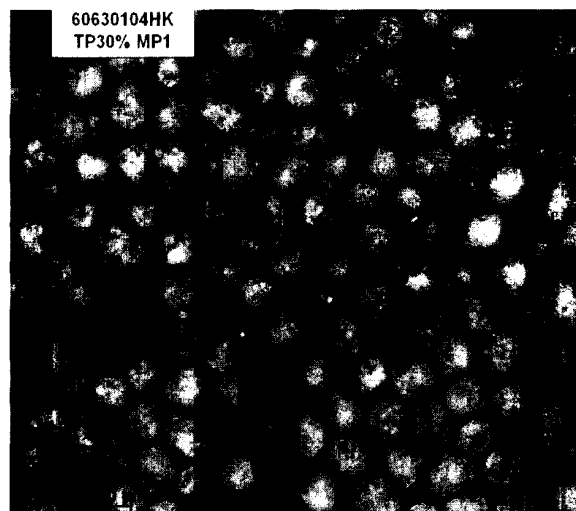


Figure 1

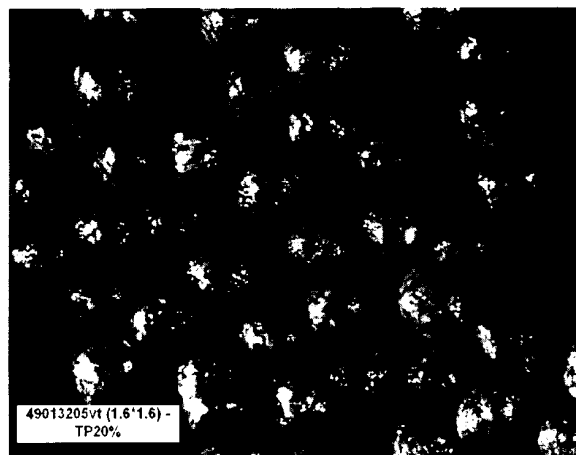
2/10

Fig 2aFig 2bFig 3aFig 3bFig.4

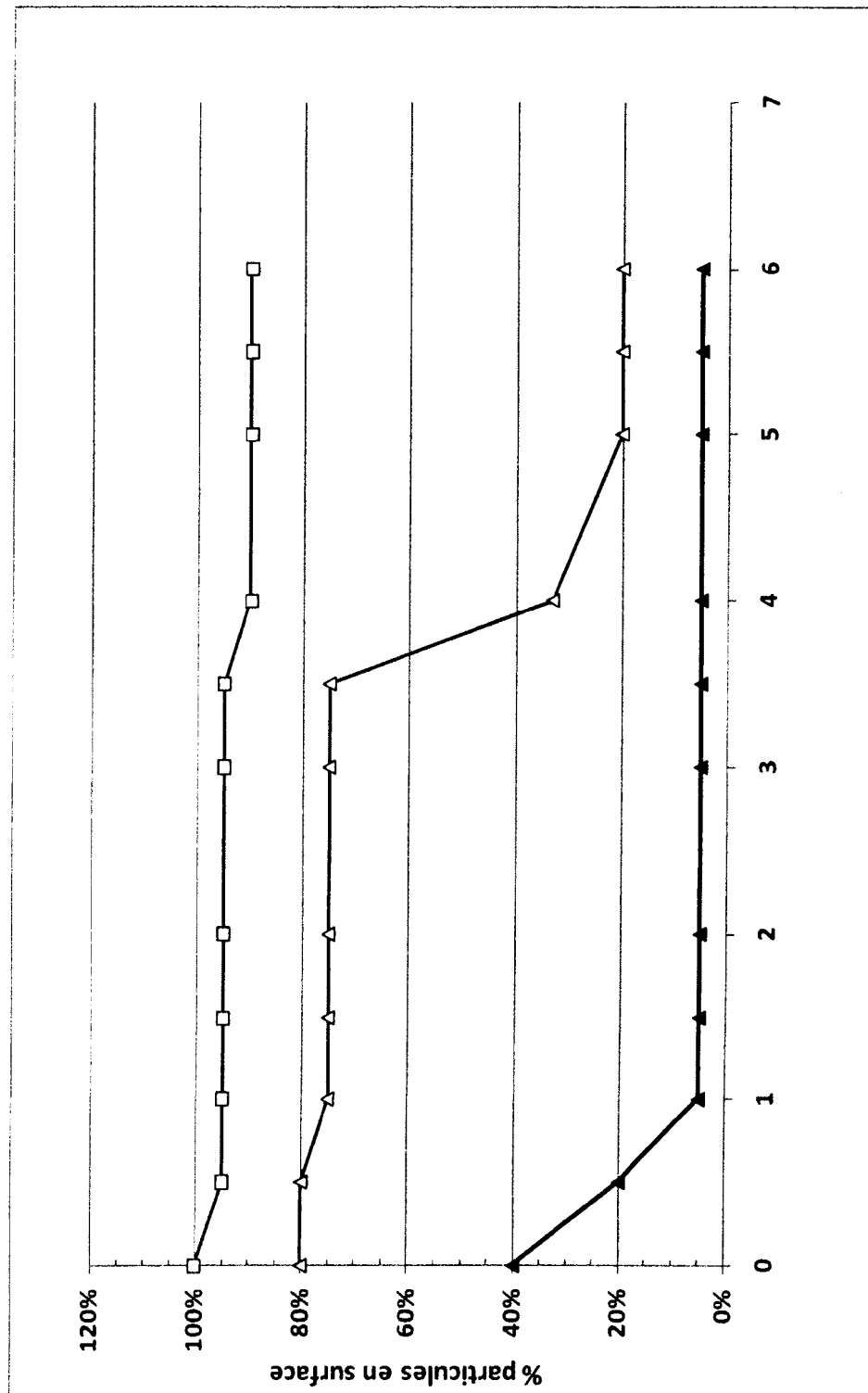
3/10

Fig. 5Fig. 6

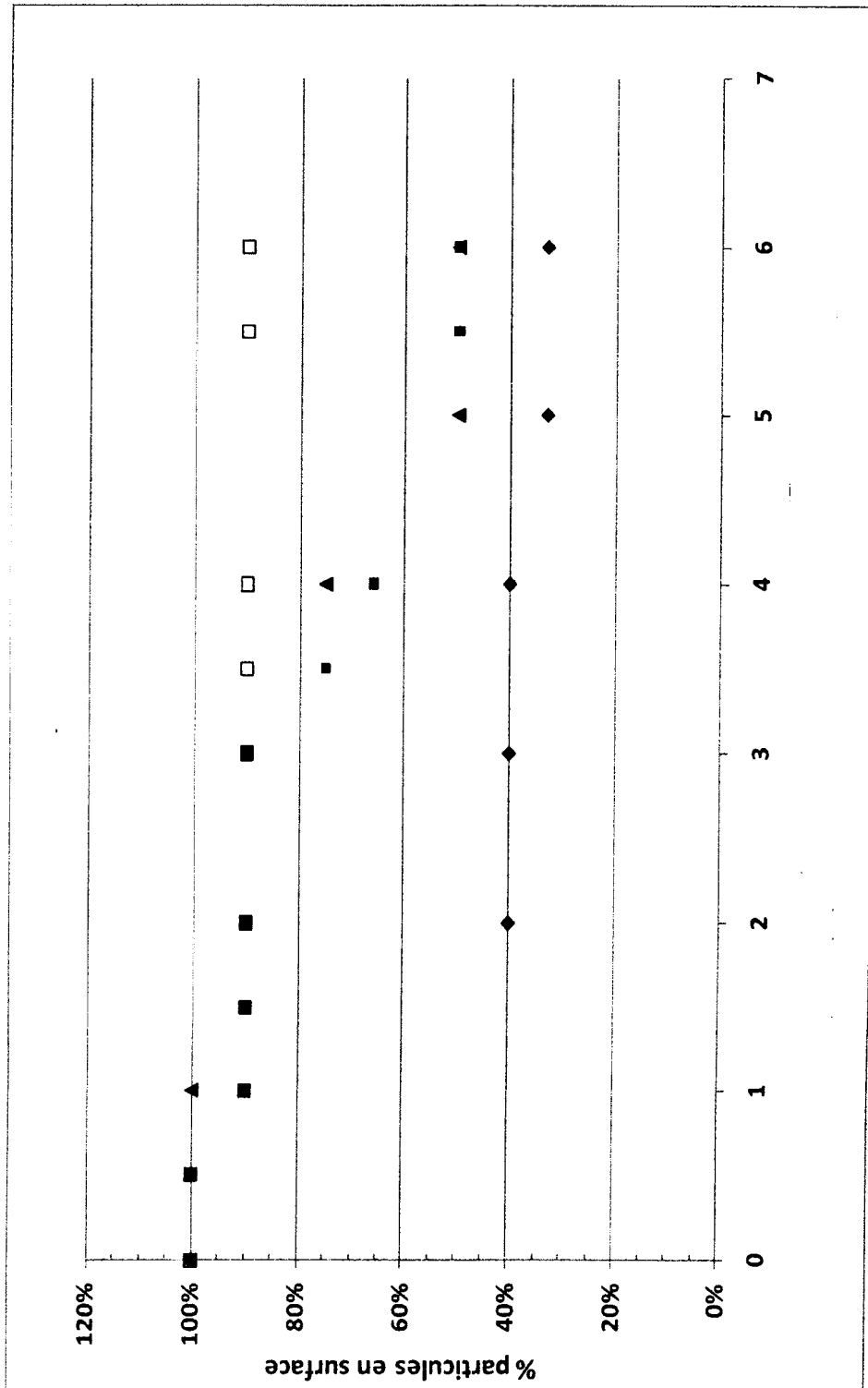
4/10

Fig. 7Fig. 8

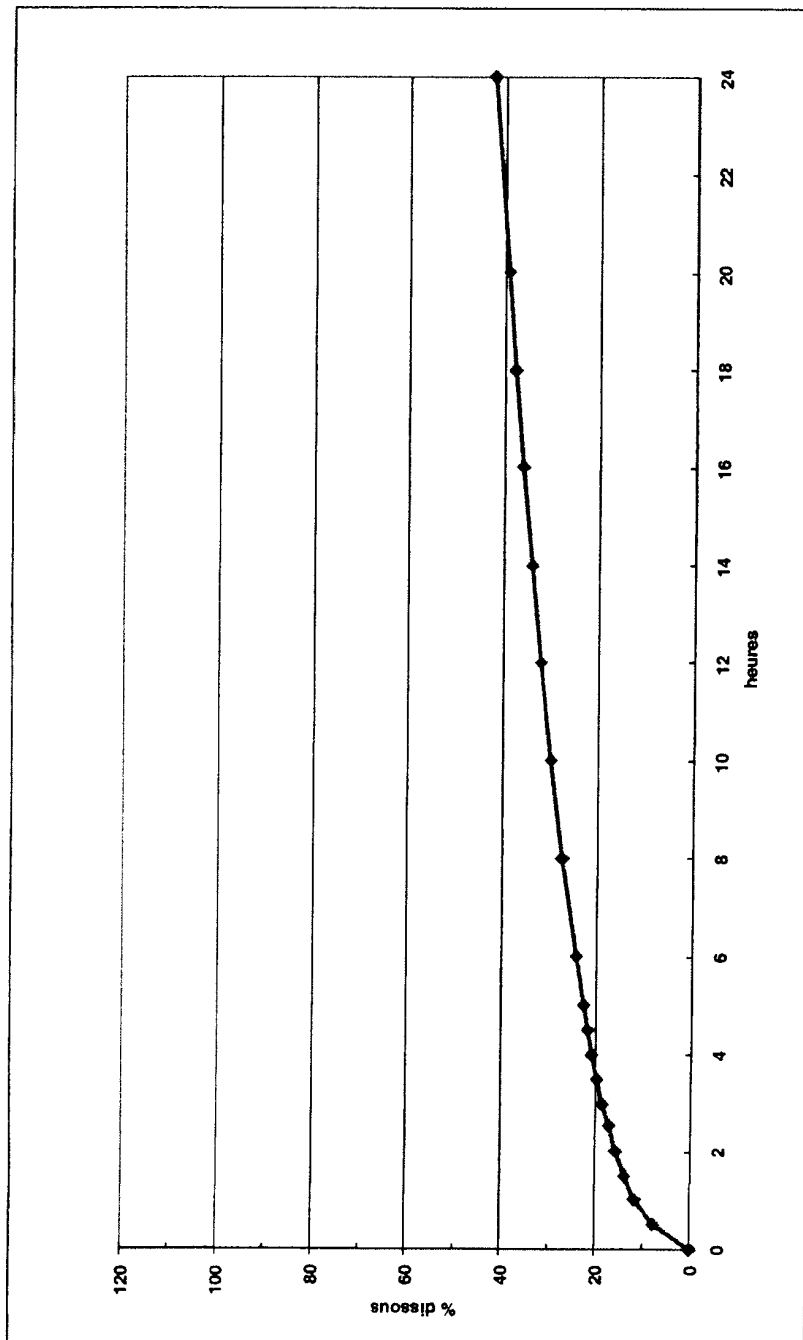
5/10

**Fig. 9**

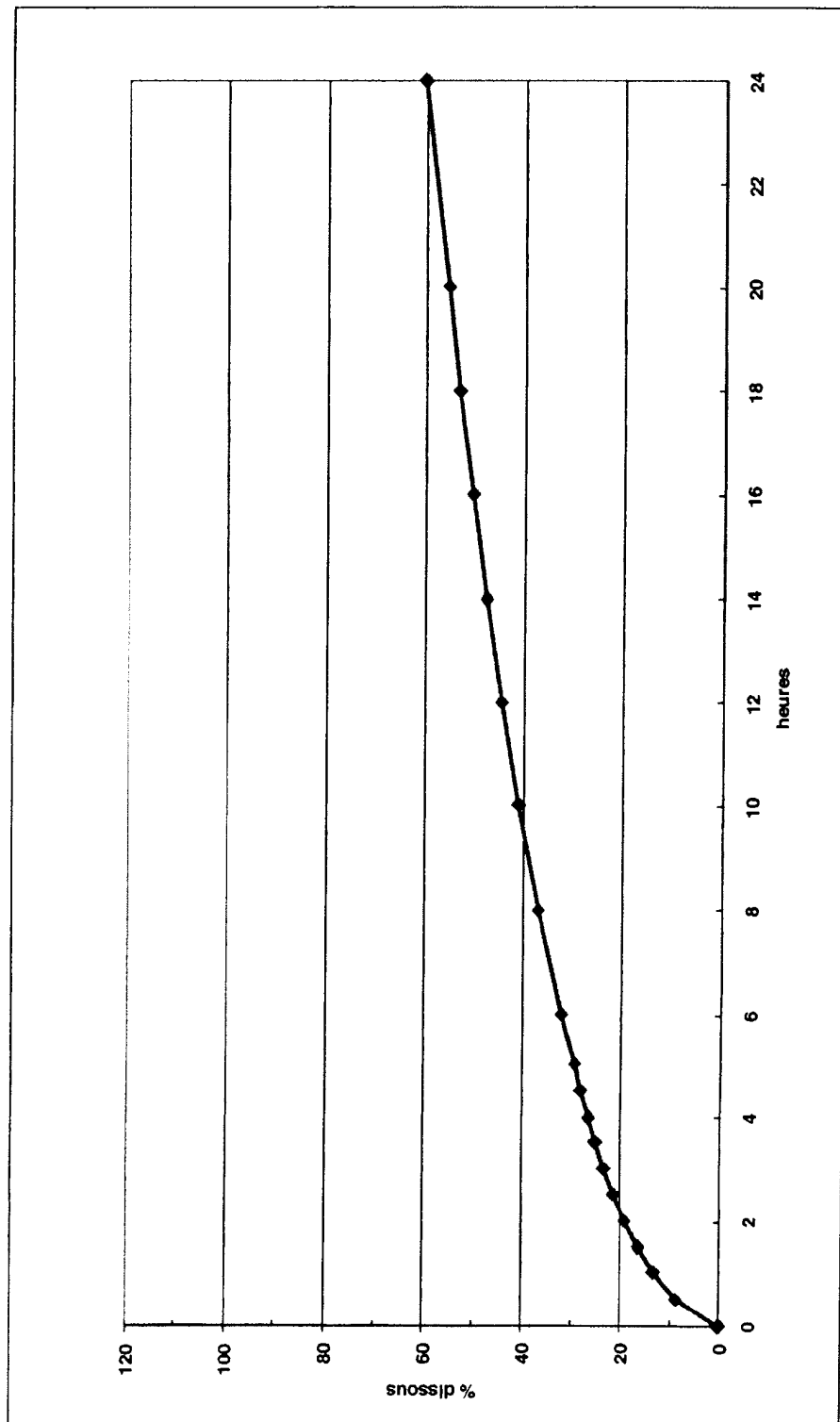
6/10

**Fig. 10**

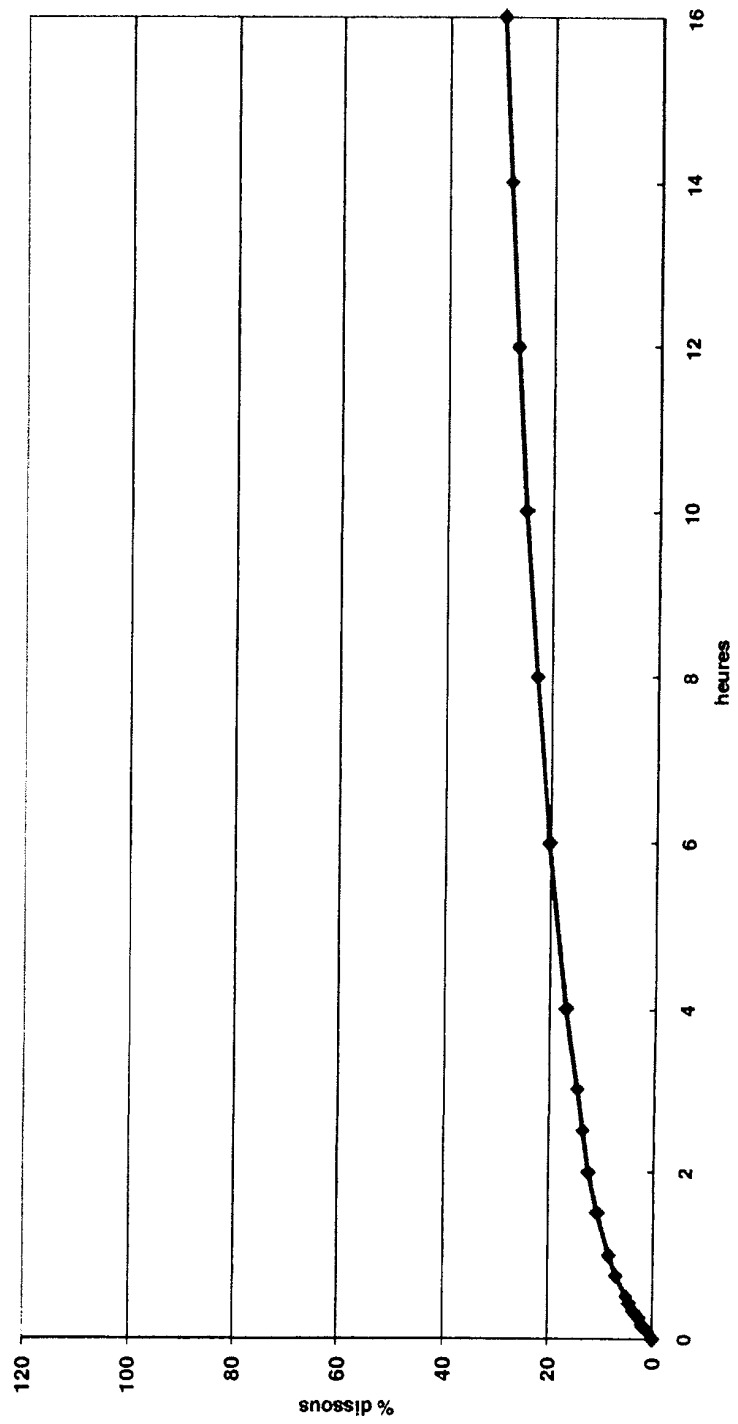
7/10

**Fig. 11**

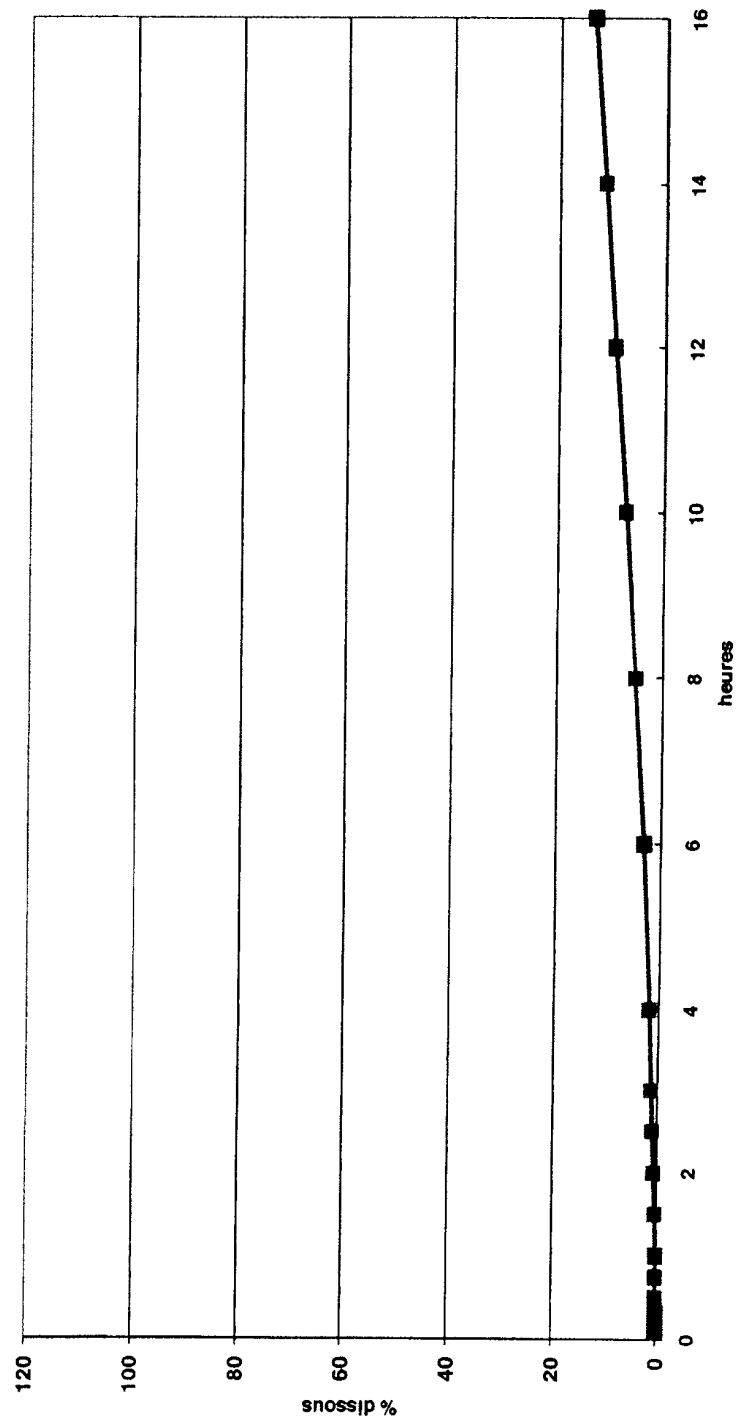
8/10

Fig. 12

9/10

Fig.13

10/10

Fig. 14



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 722579
FR 0953607

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	US 2002/172716 A1 (WALT DAVID R [US] ET AL) 21 novembre 2002 (2002-11-21) * figure 10 * * alinéas [0005] - [0013], [0039] - [0041], [0054] - [0059] * -----	1-25	A61K9/16 A61K9/50 A61K47/30
X	DATABASE WPI Week 200810 Thomson Scientific, London, GB; AN 2007-026684 XP002561177 & CN 1 331 590 C (UNIV ZHEJIANG) 15 août 2007 (2007-08-15) * abrégé *	1-25	
X	WO 97/22409 A (UNIV DREXEL [US]) 26 juin 1997 (1997-06-26) * page 3, ligne 5 - page 6, ligne 11 * * page 8, ligne 4 - ligne 18 * * page 17, ligne 10 - ligne 25 * * page 19, ligne 19 - ligne 21 * * page 20, ligne 1 - page 21, ligne 9 * * exemples 1-6 *	1-25	
X	US 5 057 323 A (NIWA TOSHIYUKI [JP] ET AL) 15 octobre 1991 (1991-10-15) * le document en entier *	11,12	
X	US 5 626 876 A (MUELLER WALTER [DE] ET AL) 6 mai 1997 (1997-05-06) * figure 4 * * colonne 1, ligne 65 - colonne 2, ligne 50 * * colonne 3, ligne 24 - ligne 30 * * colonne 4, ligne 60 - colonne 5, ligne 6 * * ----- -/--	11,12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 décembre 2009		Sproll, Susanne	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 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			

4

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 722579
FR 0953607

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	US 3 976 764 A (WATANABE SUMIO ET AL) 24 août 1976 (1976-08-24) * le document en entier *	1-25	
A	FR 2 842 736 A (FLAMEL TECH SA [FR]) 30 janvier 2004 (2004-01-30) * le document en entier *	1-25	
E	WO 2009/087665 A (NANDE VISHWANATH SUDHIR [IN]) 16 juillet 2009 (2009-07-16) * le document en entier *	1-25	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 décembre 2009		Sproll, Susanne	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 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			

4

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0953607 FA 722579**

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 **18-12-2009**
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
US 2002172716	A1	21-11-2002	AU 3978002 A	03-06-2002
			WO 0241987 A2	30-05-2002
			US 2009232901 A1	17-09-2009
			US 2004219360 A1	04-11-2004

CN 1331590	C	15-08-2007	CN 1772366 A	17-05-2006

WO 9722409	A	26-06-1997	AU 1354497 A	14-07-1997

US 5057323	A	15-10-1991	JP 2100880 C	22-10-1996
			JP 2250822 A	08-10-1990
			JP 8002781 B	17-01-1996
			US 5087455 A	11-02-1992

US 5626876	A	06-05-1997	AUCUN	

US 3976764	A	24-08-1976	BE 826498 A1	30-06-1975
			CA 1054056 A1	08-05-1979
			CH 604719 A5	15-09-1978
			DE 2510620 A1	18-09-1975
			DK 97875 A	13-09-1975
			ES 435500 A1	01-02-1977
			FR 2263744 A1	10-10-1975
			GB 1507521 A	19-04-1978
			JP 1020463 C	25-11-1980
			JP 50121418 A	23-09-1975
			JP 55012411 B	02-04-1980
			NL 7502952 A	16-09-1975
			SE 409286 B	13-08-1979
			SE 7502725 A	15-09-1975

FR 2842736	A	30-01-2004	AT 381927 T	15-01-2008
			AU 2003269067 A1	16-02-2004
			BR 0312995 A	28-06-2005
			CA 2493453 A1	05-02-2004
			CN 1678295 A	05-10-2005
			DE 60318316 T2	11-12-2008
			EP 1524968 A2	27-04-2005
			ES 2298551 T3	16-05-2008
			WO 2004010983 A2	05-02-2004
			JP 2006500332 T	05-01-2006
			KR 20050026515 A	15-03-2005
			MX PA05001077 A	06-06-2005
			PT 1524968 E	13-03-2008
			US 2006165809 A1	27-07-2006
			ZA 200500693 A	26-07-2006

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

