

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : **2 640 137**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **88 16419**

(51) Int Cl⁵ : A 61 K 9/08, 7/00, 9/18.

(12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

(22) Date de dépôt : 8 décembre 1988.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : *Société anonyme dite : TEXINFINE et GUTIERREZ Gilles.* — FR.

(72) Inventeur(s) : Gilles Gutierrez ; Jean-Philippe Colliat.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 24 du 15 juin 1990.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(73) Titulaire(s) : *Société anonyme dite : TEXINFINE et Société civile dite : PATRINOVE.* — FR.

(74) Mandataire(s) : Cabinet Germain et Maureau.

(54) **Systèmes transporteurs de principes actifs lipophiles et leur procédé d'obtention.**

(57) La présente invention a pour objet des systèmes transporteurs de principes actifs lipophiles et leur procédé d'obtention.

Ces systèmes transporteurs sont constitués par des solutions aqueuses liquides ou semi-liquides dans lesquelles lesdits principes actifs sont adsorbés sur des macromolécules hydrophiles.

L'invention concerne également leur procédé d'obtention qui consiste à mettre en présence un principe actif lipophile avec une macromolécule hydrophile, puis à ménager une agitation afin de mélanger intimement les deux composants, dont l'un au moins se présente initialement sous forme liquide.

Ces systèmes transporteurs peuvent également être appliqués dans les domaines pharmaceutique et cosmétique.

FR 2 640 137 - A1

1

SYSTEMES TRANSPORTEURS DE PRINCIPES ACTIFS LIPOPHILES ET LEUR PROCEDE D'OBTENTION

La présente invention concerne de nouveaux systèmes transporteurs de principes actifs lipophiles, utilisables notamment dans les domaines pharmaceutique et cosmétique, ainsi que leur procédé d'obtention.

L'un des obstacles majeurs au succès des traitements thérapeutiques ou cosmétiques réside dans le fait que les substances actives ou les drogues utilisées sont peu efficaces in vivo, alors qu'elles le sont in vitro.

Pour remédier à cela, différents systèmes transporteurs tels que les nanosphères, les microbilles, les liposomes, les agents solubilisants, ou les sels ont été mis au point.

Les nanosphères ou les microbilles peuvent être constitués par des polymères dans lesquels le principe actif est lié aux monomères par covalence avant polymérisation.

Les liaisons ainsi obtenues sont relativement stables et, de ce fait, la libération du principe actif doit être effectuée par l'intermédiaire d'une opération métabolique relativement lourde à mettre en oeuvre comme, par exemple, l'attaque enzymatique.

Les liposomes, quant à eux, conviennent bien à la vectorisation de principes actifs hydrosolubles encapsulés dans leurs volumes intraliposomiaux. En revanche, il n'en va pas de même pour les principes actifs lipophiles qui s'incorporent dans la structure membranaire des liposomes, ce qui perturbe et dénature cette dernière et, par conséquent, les propriétés des liposomes s'en trouvent affectées. De plus, il faut savoir que le volume intramembranaire est relativement restreint ; la capacité des liposomes pour le transport d'une molécule lipophile est donc limitée.

On sait également solubiliser des principes actifs lipophiles en ayant recours à un agent solubilisant. Dans ce cas de figure, pour obtenir une solution aqueuse, qui est la forme de présentation utilisée aussi bien dans le domaine pharmaceutique que cosmétique, il est indispensable de stabiliser la solution avec un produit tensioactif ionique ou non ionique tel que le laurylsulfate de soude ou le polysorbate (DCI), et/ou avec un dispersant comme, par exemple, les huiles de ricin polyoxyéthylénés. L'effet tensioactif de ces adjuvants de solubilisation persiste après l'administration ou l'application du produit pharmaceutique ou

cosmétique final.

Enfin, un autre moyen connu pour mettre en solution une molécule active lipophile consiste à la transformer chimiquement en sels du type chlorhydrates, sulfates, nitrates, borates, iodates ou similaires.

5 Une telle transformation n'est pas facile à mettre en oeuvre au niveau industriel et elle entraîne une augmentation du prix de revient du médicament ou du produit cosmétique. En outre, ces sels d'actifs peuvent dans certains cas être moins efficaces que les molécules d'actifs libres correspondantes.

10 On imagine aisément les conséquences néfastes que cela peut entraîner.

Par ailleurs, l'effet moussant induit par ces adjuvants peut être très gênant lors de la fabrication et de l'utilisation du produit fini.

15 Il faut noter également que ces adjuvants ne peuvent pas être employés dans toutes les formulations pharmaceutiques ou cosmétiques.

Il ressort de ce qui précède qu'il existe bien une lacune dans le domaine du transport de molécules de principes actifs, à savoir que le problème de l'intégration de ces molécules actives lipophiles, qui
20 représentent pourtant la grande majorité des principes actifs pharmaceutiques et cosmétiques, dans des compositions médicamenteuses n'a jamais été résolu.

L'Inventeur s'est attaché à trouver une solution à ce problème et c'est après de nombreuses recherches et études qu'il a découvert,
25 de façon tout à fait inattendue et surprenante, de nouveaux systèmes transporteurs de principes actifs lipophiles qui permettent de résoudre les inconvénients mentionnés ci-avant et qui sont caractérisés en ce qu'ils sont constitués par des solutions aqueuses liquides ou semi-liquides dans lesquelles lesdits principes actifs lipophiles sont adsorbés sur des macromolécules hydrophiles.

30 Ce résultat était tout à fait imprévisible compte-tenu des connaissances scientifiques et techniques confirmées dans le domaine de la chimie, selon lesquelles un composé lipophile comme, par exemple, l'huile n'est, en aucune façon, miscible avec un composé hydrophile et, a fortiori, avec l'eau.

35 Le système transporteur conforme à l'invention se présente sous la forme d'une solution aqueuse plus ou moins liquide d'actif lipophile

sans recours à des adjuvants de solubilisation coûteux, nuisant aux propriétés du produit final et ne pouvant être employés que dans un nombre limité de formulations thérapeutiques et cosmétiques.

5 Cette solution macromoléculaire aqueuse transporteuse d'actifs lipophiles est utilisable dans de nombreuses préparations telles que les gels, les dispersions (crèmes, laits).

Elle peut servir de base à la préparation de microbilles, nanosphères ou similaires. Elle peut, en outre, permettre l'incorporation d'actifs lipophiles dans le volume intracapsulaire des liposomes évitant
10 ainsi que ces actifs lipophiles n'altèrent les propriétés de la membrane liposomiale en se fixant dans l'espace intramembranaire.

De la même façon que les macromolécules biologiques lipoprotidiques ou protéïques transportent des molécules actives dans la circulation sanguine, le système transporteur suivant l'invention permet de
15 véhiculer des actifs lipophiles directement dans le sang. Du fait que ces derniers ne sont pas bloqués dans un réseau de liaisons covalentes ou ioniques stables, ils ne perdent pas leur caractère lipophile, ce qui n'est pas sans faciliter leur pénétration transmembranaire in vivo.

Le mode de piégage mis à jour par l'invention entre les macro-
20 molécules hydrophiles et des principes actifs lipophiles présente l'intérêt d'être facilement réversible. En effet, la libération des actifs est aisée à obtenir sans qu'il soit nécessaire de mettre en oeuvre, comme c'est le cas dans les systèmes transporteurs connus actuellement, une activité métabolique directe telle que l'hydrolyse enzymatique qui fait appel
25 à des enzymes spécifiques rares dans l'organisme, du fait qu'il s'agit d'enzymes qui sont destinées à lyser la liaison du type ester, amide ou autre existant entre la macromolécule support et la molécule de principe actif.

In situ, la libération du principe actif lipophile des systèmes transporteurs conformes à l'invention s'effectue soit par déplacement
30 de l'actif par une substance inerte ou par une autre substance active pour laquelle le principe actif a une plus grande affinité, soit par dégradation métabolique de la macromolécule hydrophile par des enzymes présentes sur le site d'action du principe actif, ou bien encore par variation de la salinité.

35 Un autre avantage de l'invention est qu'il est possible de fixer sur certaines macromolécules hydrophiles actives utilisables des anticorps

spécifiques, ce qui permet d'obtenir in vivo un pilotage des systèmes transporteurs vers un site antigénique cible qui peut être un organe malade déterminé. Il en découle une optimisation de l'efficacité du principe.

5 Les macromolécules employées dans les systèmes transporteurs de l'invention sont de préférence des polypeptides ou des polysides comme par exemple les polyholosides.

10 La présente invention concerne également un procédé d'obtention de systèmes transporteurs qui consiste à mettre en présence un principe actif lipophile avec une macromolécule hydrophile, puis à ménager une agitation afin de mélanger intimement les deux composants, dont l'un au moins se présente initialement sous forme liquide.

Ce procédé est particulièrement original et tout à fait simple à mettre en oeuvre.

15 Conformément à une première forme d'exécution du procédé de l'invention, le principe actif lipophile liquide est mélangé sous faible agitation à la macromolécule hydrophile sous forme pulvérulente de manière à obtenir un système transporteur.

20 Le mélange obtenu est plus ou moins hydraté en fonction de l'application envisagée pour le système transporteur.

Suivant une caractéristique intéressante de l'invention, la macromolécule hydrophile sous forme pulvérulente est obtenue par lyophilisation.

25 Suivant une deuxième forme d'exécution du procédé de l'invention, le principe actif sous forme solide est mélangé à une solution aqueuse ou hydrogel contenant la macromolécule hydrophile.

Avantageusement, le principe actif solide est fixé par exemple par évaporation de solvant sur les parois intérieures d'un récipient dans lequel on verse la solution de macromolécule, le mélange étant ensuite réalisé par agitation aux ultra-sons.

30 Dans une troisième forme d'exécution de l'invention, le principe actif lipophile est préalablement solubilisé dans une solution de substance lipophile choisie parmi la liste non limitative des produits suivants : la paraffine, les huiles végétales et animales, les terpènes ou similaires, la solution ainsi obtenue étant ensuite mélangée sous faible agitation à la macromolécule hydrophile sous forme pulvérulente, avantageusement constituée par un lyophilisat, afin d'obtenir un système transporteur.

Comme indiqué ci-avant, l'hydratation de ce dernier est choisie

en fonction des applications.

Afin de mieux illustrer l'invention, il va être décrit, ci-après, trois exemples non limitatifs de mise en oeuvre du procédé d'obtention de systèmes transporteurs.

5 **EXEMPLE 1**

Dans cet exemple, la macromolécule hydrophile utilisée est un polypeptitide se présentant sous la forme de poudre lyophilisée et qui est destiné à piéger 4 % en poids d'une solution huileuse de vitamine E.

10 Ces deux composants sont mélangés sous faible agitation à température ambiante et sous une pression atmosphérique normale en présence d'eau et d'un agent conservateur tel que le parahydroxybenzoate de méthyl ou propyl.

15 La répartition en poids des divers composants mis en jeu est la suivante :

- Vitamine E : 0,2 g
- Polypeptide : 5 g
- Eau + Conservateur : Q.S.P. 100 g.

20 **EXEMPLE 2**

Dans ce cas, le principe actif lipophile est la doxorubicine qui est un agent intercalant anti-cancéreux de la famille des anthracyclines.

25 Une quantité de 0,5 g de doxorubicine est mise en solution dans 30 ml d'un solvant lipophile tel que le chloroforme contenu dans un récipient.

Après évaporation du chloroforme, le principe actif est fixé sur les parois intérieures du récipient dans lequel on verse 30 ml d'une solution de collagène à 1 % poids/volume.

30 Le mélange hydrosoluble du collagène à la doxorubicine est effectué pendant dix minutes à température ambiante et sous une pression atmosphérique normale à l'aide d'un agitateur à ultra-sons d'une puissance de l'ordre de 2×160 Watts et à une fréquence d'environ 40 KHZ.

35 **EXEMPLE 3**

La vitamine A constituant le principe actif est solubilisée dans une huile, par exemple, d'origine végétale à une concentration de $2,5 \times 10^6$ UI/ml. La macromolécule hydrophile est un ester de cellulose et se présente sous forme d'un lyophilisat pulvérulent.

La solution huileuse de vitamine A est mélangée avec l'ester de cellulose de manière à obtenir par piègagc un système transporteur se présentant sous la forme d'un gel blanchâtre colloïdal dont on peut faire varier la viscosité par hydratation.

5 Naturellement, de nombreuses autres macromolécules hydrophiles telles que la chondroïtine, les dérivés osidiques, le hyaluronate de soude et les silices colloïdales peuvent être utilisées pour servir de support dans les systèmes transporteurs conformes à l'invention.

10 On a observé que les systèmes transporteurs à base de dérivés cellulosiques comme l'éthylcellulose conviennent particulièrement bien pour la formation de microbilles par réticulation.

- REVENDEICATIONS -

1- Systèmes transporteurs de principes actifs lipophiles, caracté-
risés en ce qu'ils sont constitués par des solutions aqueuses liquides ou
semi-liquides dans lesquelles lesdits principes actifs sont adsorbés sur
5 des macromolécules hydrophiles.

2- Systèmes transporteurs selon la revendication 1, caractérisés
en ce que les macromolécules hydrophiles sont des polypeptides.

3- Systèmes transporteurs selon la revendication 1, caractérisés
en ce que les macromolécules hydrophiles sont des polysides.

10 4- Procédé d'obtention des systèmes transporteurs selon l'une
quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il consiste
à mettre en présence un principe actif lipophile avec une macromolécule
hydrophile, puis à ménager une agitation afin de mélanger intimement
les deux composants, dont l'un au moins se présente initialement sous
15 forme liquide.

5- Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le
principe actif lipophile liquide est mélangé sous faible agitation à la
macromolécule hydrophile sous forme pulvérulente.

20 6- Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le
mélange obtenu est plus ou moins hydraté en fonction de l'application
envisagée pour le système transporteur.

7- Procédé selon la revendication 5 ou la revendication 6, carac-
térisé en ce que la macromolécule hydrophile sous forme pulvérulente
est obtenue par lyophilisation.

25 8- Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le
principe actif sous forme solide est mélangé à une solution aqueuse ou
hydrogel contenant la macromolécule hydrophile.

9- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le
principe actif est fixé par évaporation de solvant sur les parois intérieures
30 d'un récipient dans lequel on verse la solution de macromolécule, le mélan-
ge étant ensuite réalisé par agitation aux ultra-sons.

10- Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que
le principe actif lipophile est préalablement solubilisé dans une solution
de substance lipophile choisie parmi la liste non limitative des produits
35 suivants : la paraffine, les huiles végétales et animales, les terpènes
ou similaires, la solution ainsi obtenue étant ensuite mélangée sous faible
agitation à la macromolécule hydrophile sous forme pulvérulente avan-

tageusement constituée par un lyophilisat, afin d'obtenir un système transporteur.