



Office de la Propriété

Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2519962 C 2015/03/10

(11)(21) **2 519 962**

(12) **BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT**

(13) **C**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2004/03/24
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2004/10/07
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2015/03/10
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2005/09/22
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2004/000729
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2004/084856
(30) Priorité/Priority: 2003/03/24 (FR03/03568)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
(72) Inventeurs/Inventors:
IOUALALEN, KARIM, FR;
RAYNAL, ROSE ANNE, FR
(73) Propriétaire/Owner:
CAPSUGEL FRANCE, FR
(74) Agent: GOWLING LAFLEUR HENDERSON LLP

(54) Titre : NOUVEAU SYSTEME GALENIQUE POUR LE TRANSPORT D'ACTIF, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION
(54) Title: NOVEL GALENICAL SYSTEM FOR ACTIVE TRANSPORT, METHOD FOR PREPARATION AND USE

(57) Abrégé/Abstract:

L'invention propose un nouveau système galénique permettant le masquage du goût, la protection du principe actif, particulièrement en milieu acide, la possibilité de modulation des propriétés de libération, le masquage des effets d'irritabilité mucosale et de la toxicité de certains principes actifs, la préparation de formes aqueuses, à goût masqué, stables et pH indépendantes. Particulièrement, l'invention a pour objet un système galénique, sous forme de particules lipidiques solides, strictement hydrophobes ne contenant strictement pas d'eau, ni de tensioactifs, ni d'agents émulsionnants, ni de traces de solvants, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une cire hydrophobe et au moins un acide gras non neutralisé.

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

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
7 octobre 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/084856 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/16

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2004/000729

(22) Date de dépôt international : 24 mars 2004 (24.03.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/03568 24 mars 2003 (24.03.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
ORALANCE PHARMA [FR/FR]; Incubateur Paris Biotech, 24 rue du Faubourg Saint Jacques, F-75014 Paris (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

Publiée :

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
IOUALALEN, Karim [FR/FR]; 8, avenue du Cousiou, F-31650 Saint Orens de Gameville (FR). **RAYNAL, Rose, Anne** [FR/FR]; 8 avenue du Coustou, F-31650 Saint Orens de Gameville (FR).

- *avec rapport de recherche internationale*
- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(74) Mandataires : BREESE, Pierre etc.; Breesé-Majerowicz, 3 avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

25 novembre 2004

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL GALENICAL SYSTEM FOR ACTIVE TRANSPORT, METHOD FOR PREPARATION AND USE

(54) Titre : NOUVEAU SYSTEME GALENIQUE POUR LE TRANSPORT D'ACTIF, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION

WO 2004/084856 A3

(57) Abstract: The invention relates to a novel galenical system for taste masking, protecting an active substance, in particular in an acid medium, modulating releasing properties, masking mucous irritability and toxicity of certain active substances, for preparing aqueous forms which have a masked taste, are stable and pH independent. Said invention also relates, in particular to a galenical system which is embodied in the form of lipidic solid particles and strictly hydrophobic and devoid of water, surface active agents, emulsifiers, solvent traces and which is characterised in that it comprises at least one type of hydrophobic wax and at least one type of fatty non-neutralised acid.

(57) Abrégé : L'invention propose un nouveau système galénique permettant le masquage du goût, la protection du principe actif, particulièrement en milieu acide, la possibilité de modulation des propriétés de libération, le masquage des effets d'irritabilité muco-sale et de la toxicité de certains principes actifs, la préparation de formes aqueuses, à goût masqué, stables et pH indépendantes. Particulièrement, l'invention a pour objet un système galénique, sous forme de particules lipidiques solides, strictement hydrophobes ne contenant strictement pas d'eau, ni de tensioactifs, ni d'agents émulsionnants, ni de traces de solvants, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une cire hydrophobe et au moins un acide gras non neutralisé.

Nouveau système galénique pour le transport d'actif, procédé de préparation et utilisation.

La présente invention concerne un nouveau système galénique permettant la 5 protection d'un actif, particulièrement d'un médicament, contre sa dégradation lors du transit dans l'estomac lors d'une absorption par voie orale,

Le système galénique selon l'invention permet en outre le masquage du goût d'un actif éventuellement contenu dans le système galénique, la stabilisation dudit actif, la modulation des propriétés de libération dudit actif, le masquage des effets d'irritabilité 10 mucosale et la toxicité de certains principes actifs.

La voie d'administration thérapeutique la plus simple et la plus pratique reste la voie orale. En France, elle constitue 75 % des prises médicamenteuses (Pharmacie galénique, A. Le Hir – Editions Masson.). Les formes galéniques destinées à la voie orale se présentent essentiellement sous deux formes, liquides et sèches. Elles présentent 15 l'énorme avantage de ne pas nécessiter d'acte médical lors de la prise.

Le pH de l'estomac est compris entre 2 et 6. La nature acide du milieu stomacal peut entraîner la dégradation des actifs contenus dans les compositions ingérées, avant que ceux-ci n'atteignent l'intestin, où ils sont théoriquement absorbés au travers de la muqueuse intestinale pour passer dans la circulation. Un tel effet délétère du transit 20 stomacal peut aller à l'encontre de l'objectif recherché à savoir l'absorption par l'organisme dudit actif dans sa forme la plus efficace pour l'effet recherché. Cet inconvénient est d'autant plus fort que l'on s'adresse aux compositions pharmaceutiques.

Il existe donc un besoin de véhicule pour les actifs ingérés par la voie orale, capable d'assurer audit actif un transit stomacal au cours duquel ledit actif ne sera pas 25 dégradé. C'est un des buts de la présente invention.

D'autres problèmes sont bien connus avec les formes galéniques destinées à la voie orale, particulièrement les formes galéniques médicamenteuses. Un problème récurrent de ces formes galénique est l'observance.

L'observance est un facteur capital dont dépend directement l'efficacité du 30 traitement thérapeutique. L'observance, on parle aussi de bon usage du médicament, est définie comme étant l'action de suivre un traitement médicamenteux conformément aux indications de la prescription : respect de la durée du traitement, du nombre et des horaires de prises. Pris à une dose ou une fréquence insuffisante, un médicament risque

d'être inactif ou peu efficace. Dans le cas d'affections transitoires, une mauvaise observance du traitement ne fait que reculer le moment de la guérison et entraîne des rechutes, parfois responsables de graves complications. Dans le cas de maladies chroniques, une mauvaise observance peut être responsable de dommages irréversibles.

5 Les principales difficultés rencontrées lors de l'administration orale varient en fonction de la présentation.

10 Pour les formes sèches, cachets, gélules, capsules, les inconvénients sont la déglutition et le goût. Certaines populations comme les personnes âgées, les enfants, certaines personnes présentant des troubles mentaux, doivent s'orienter vers la forme liquide.

Pour les formes liquides, la prise est très facile, mais cette forme se heurte toujours à un problème non résolu de masquage du goût et d'instabilité de nombreux principes actifs en phase aqueuse.

15 C'est également un des objectif de la présente invention que de proposer un système galénique permettant un masquage du goût efficace.

Enfin, quelle que soit la forme, il existe également des problèmes d'irritabilité, de toxicité mucosale et de gastro-toxicité, rencontrés lors de la prise de certains actifs, particulièrement de médicaments comme les anti-inflammatoires.

20 C'est aussi un des but de la présente invention que de proposer un système galénique permettant une libération retardée d'un actif, particulièrement afin que celui-ci ne soit pas libéré dans l'estomac lors de l'ingestion. Cette propriété passe par l'obtention d'un système galénique stable en milieu acide, c'est-à-dire résistant à un pH acide.

25 Comme le rappelle le document WO 2000/030617, page2 ligne 4, les méthodes utilisées pour minimiser le mauvais goût sont variées, addition d'édulcorants, addition d'arômes, formulation effervescente et technologies d'enrobage. Seules les techniques d'enrobage tentent de masquer le goût alors que les autres approches essaient d'augmenter l'appétence de la préparation. Ces techniques d'enrobage ont aussi été retenues pour empêcher la libération des actifs gastrotoxique, dans l'estomac.

30 Les techniques d'enrobage consistent à mettre en place une couche de composés isolants, de polymères ou de mélanges, autour du principe actif pour l'isoler du milieu externe. De nombreux composés polymériques, naturels ou de synthèse ont été utilisés pour la constitution de cette couche externe. On distingue principalement les dérivés de cellulose comme l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), l'éthylcellulose, les

carboxyméthylcelluloses, l'hydroxypropylméthylcellulose phtalate ou les mélanges de ces produits. Cette technique a donné des résultats intéressants pour la modulation de la vitesse de libération et pour la gastroprotection, mais l'homme de l'art sait que le masquage du goût n'est pas satisfaisant et la formulation dans l'eau reste instable dans le 5 temps, ce qui est incompatible avec la préparation de formes aqueuses comme les sirops et les suspensions.

D'autres polymères ont été utilisés comme les dérivés de polyacrylates, les polymères amonio-méthacrylate ou le méthacrylate proposés par la société RÖHM, tel que décrit dans le document FR 2795962 et WO 98/47493. De nombreux travaux ont été 10 réalisés avec l'amidon et surtout les polycarbophiles et Carbopol comme décrit dans le brevet WO 02/092106.

Ces techniques d'enrobage sont bien connues de l'homme de l'art. On peut distinguer les procédés d'enrobage physiques, basés sur la pulvérisation de la solution d'enrobage dans une turbine ou dans un lit fluidisé comme décrit dans les brevets WO 15 00/30617 et WO 02/092106 d'une part, et l'enrobage physicochimique basé sur la coacervation ou séparation de phases comme décrit dans le brevet US 3341416 d'autre part. Toutes ces techniques conduisent à la mise en place d'une ou plusieurs couches polymériques externes, recouvrant une particule centrale composée du principe actif pur ou d'un mélange sous forme de granulés de principe actif avec d'autres matériaux 20 supports comme décrit dans le document EP1194125 de la société Prographarm.

Nous avons vu qu'il n'était pas possible de masquer le goût tout en conservant les propriétés d'absorption de la molécule initiale.

La libération immédiate au niveau du tube digestif, est conditionnée par l'utilisation de polymère pH dépendant très sensible au pH supérieur à 7 de la cavité 25 buccale ou de l'estomac, ce qui implique l'addition d'acide à la formulation finale.

Ces technologies d'enrobage présentent un certain nombre d'inconvénients :

- la gastroprotection n'est pas totale
- le masquage du goût n'est pas total et dans le cas de composés à forte amertume, le goût est encore trop désagréable
- 30 - les cinétiques de libération sont modifiées
- les particules d'enrobage ont une taille de quelques centaines de microns, et sont perceptibles lors de l'absorption. Dans ce cas leur rupture peut entraîner un mauvais goût.

- les procédés d'enrobage sont complexes, comportent de nombreuses étapes et ont un coût élevé.

Ces technologies ne sont pas compatibles avec la préparation de sirops stables à long terme

5 Ces technologies ne sont donc pas encore pleinement satisfaisantes.

De façon totalement surprenante et inattendue, les inventeurs ont montré que l'addition d'acides gras non neutralisés aux compositions des particules lipidiques solides, préparées suivant le procédé décrit dans le brevet WO 99/65448, pouvant contenir un principe actif, permet d'obtenir des particules hydrophobes stables dans 10 l'estomac et qui se libèrent uniquement dans le tube digestif, autorisant ainsi une gastroprotection et un masquage total du goût sans modifier les propriétés de libération de l'actif.

Ainsi la présente invention propose un nouveau système galénique permettant :

- la gastroprotection,
- 15 le masquage du goût,
- la protection du principe actif, particulièrement en milieu acide,
- la possibilité de modulation des propriétés de libération,
- le masquage des effets d'irritabilité mucosale et de la toxicité de certains principes actifs,
- 20 la préparation de formes aqueuses, à goût masqué, stables et pH indépendantes.

Le système galénique selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est constitué par un mélange de composés hydrophobes insolubles dans l'eau, en ce qu'il est sous forme solide à température ambiante et qu'il est totalement dépourvu de composés tensioactifs, 25 de résidus de solvant et d'eau pouvant être à l'origine de réactions d'hydrolyse ou d'oxydation d'un actif qu'il pourrait contenir. Ce système galénique a la capacité d'incorporer des composés de nature hydrophile, hydrophobe ou minérale.

Ainsi, l'invention a pour objet un système galénique, sous forme de particules lipidiques solides, strictement hydrophobe, ne contenant strictement pas d'eau ni de tensioactifs, ni d'agents émulsionnants ni de traces de solvants, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une cire hydrophobe et au moins un acide gras non neutralisé.

Par la suite dans le texte, les expressions "système galénique", "particule lipidique", voire encore "gouttelette" ou "gouttelette lipidique" s'entendront comme ayant la même signification.

Selon une forme particulière de l'invention, le système galénique est en outre 5 dépourvu de talc.

Selon encore une autre forme particulière de l'invention, les particules lipidiques sont solides à une température pouvant aller jusqu'à 45°C, préférentiellement jusqu'à 37,5°C.

Selon une autre forme particulière de l'invention, les particules lipidiques sont 10 sous une forme sphérique.

Par cire hydrophobe selon l'invention, on entend que le système galénique peut être constitué d'une ou plusieurs cires, végétales, animales ou minérales, ou d'un mélange d'une ou plusieurs cires et d'au moins une huile non amphiphile

Le système galénique peut en outre comprendre au moins un composé 15 hydrophobe permettant d'ajuster le point de fusion et les propriétés physicochimiques comme la dureté. On peut citer à titre d'exemple de composé hydrophobe, la cire d'abeille ou encore l'huile de palme...

Il convient de choisir une composition appropriée, compatible en termes de toxicité, de biocompatibilité, de non immunogénicité et de biodégradabilité avec 20 l'absorption par voie orale ou, tout autre mode d'administration. Dans ce cas, les composants seront choisis parmi les composants déjà utilisés pour l'administration par voie orale, tels que ceux définis dans la liste GRAS éditée par la Food and Drug Administration, et de telle sorte que les particules formées conservent leurs propriétés d'incorporation, de masquage de goût et de stabilisation des composants actifs.

25 Ainsi selon l'invention, la cire peut être choisie parmi toute cire connue compatible avec les exigences de l'invention. La cire peut en particulier être choisie parmi

- les triglycérides et dérivés
- l'huile de palme
- la cire de Carnauba
- la cire de Candellila
- la cire d'Alfa
- le beurre de cacao

- l'ozokérite
- les cires végétales comme la cire d'olivier, la cire de riz, la cire de jojoba hydrogénée ou les cires absolues de fleurs
- les cires d'abeilles et cires d'abeilles modifiées.

5 Le selon une forme particulière de l'invention, la cire peut être un mélange de cires.

Selon l'invention, il est possible d'utiliser une cire ou un mélange de cires, dont le point de fusion peut être compris entre 15°C et 75°C, préférentiellement entre 30°C et 45°C.

10 Selon l'invention, la cire peut être en une quantité comprise entre 0,5% et 99%, préférentiellement entre 1% et 50%

Selon l'invention, l'acide gras non neutralisé peut être tout acide gras non neutralisé compatible avec les exigences de l'invention. L'acide gras non neutralisé peut être choisi parmi les acides gras à chaînes linéaires ayant un nombre d'atomes de carbone compris entre 4 et 18, tels que par exemple l'acide myristique, l'acide laurique, l'acide palmitique ou encore l'acide oléique.

Selon une forme particulière de l'invention, l'acide gras non neutralisé peut être constitué d'un mélange d'acides gras non neutralisé

20 Selon l'invention, l'acide gras non neutralisé peut être utilisé à un taux d'acides gras compris entre 0,5% et 75% en masse et préférentiellement entre 1% et 30%.

Le système galénique selon l'invention peut en outre contenir des additifs huileux, pâteux ou solides, des ingrédients actifs liposolubles ou hydrosolubles.

Il est possible d'utiliser d'autres composés, comme les alcools gras de haut poids moléculaire, les acides gras préférentiellement linéaires et saturés pairs ayant de 12 à 30 atomes de carbone, les esters d'acides et d'alcools à haut poids moléculaire notamment les esters des acides linéaires et saturés pairs ayant de 4 à 20 atomes de carbone et des alcools linéaires et saturés pairs ayant de 14 à 32 atomes de carbone. Dans tous les cas le mélange obtenu doit être caractérisé par un point de fusion final compris entre 15°C et 75°C, par l'absence de composés tensioactifs, par un comportement hydrophobe et une non mouillabilité par l'eau. Outre les cires mentionnées ci-dessus, la composition selon l'invention peut contenir une huile ou un mélange choisis parmi :

- les huiles de silicones hydrophobes de viscosité comprise entre 5 et 9000 centistockes, les cyclométhicones,

- les huiles organofluorées lipophiles,
- le perhydrosqualène.

D'autres composés huileux comme l'alcool oléique, la lanoline, l'huile de tournesol, l'huile de palme, l'huile d'olive, les acides gras et alcools gras peuvent être utilisés, mais le mélange huileux obtenu doit être caractérisé par un comportement hydrophobe, une absence de miscibilité avec l'eau et un point de fusion compris entre 5 15°C et 75°C, préférentiellement compris entre 30°C et 45°C.

Il est en outre possible pour ajuster la consistance, d'introduire dans la composition des argiles ou leurs dispersions huileuses, des gommes de silicones 10 phénylées, des amidons, des structurants des corps gras.

On peut ajouter à la matrice hydrophobe du système galénique, un certain nombre de composés comme des charges minérales permettant de moduler la densité et la plasticité. Parmi les composés minéraux, on choisira de façon avantageuse le talc, le kaolin.

15 Les particules lipidiques selon l'invention peuvent avoir une taille comprise entre 0,5 microns et 1500 microns, préférentiellement entre 10 microns et 250 microns.

Les particules lipidiques selon l'invention présentent l'avantage de permettre la libération retardée d'un actif qu'elles pourraient contenir, une très grande stabilité à pH acide, particulièrement en formulation aqueuse acide, permettant ainsi la protection de 20 l'actif lorsqu'elles sont en contact avec un milieu présentant un pH acide comme par exemple le milieu gastrique, et un masquage total du goût.

L'invention a encore pour objet un système galénique selon l'invention comprenant en outre un actif.

Dans cette description, le terme actif est utilisé pour désigner n'importe quelle 25 substance utilisable en cosmétique, en pharmacie, en biotechnologie, dans le domaine vétérinaire ou encore en alimentation. Particulièrement selon l'invention, l'actif peut être une substance thérapeutique active pouvant être avantageusement administré à l'homme ou aux autres animaux pour diagnostiquer, soigner, réduire, traiter ou prévenir la maladie.

Selon l'invention, l'actif peut être tout composé de nature hydrophile, hydrophobe 30 ou minérale.

Selon l'invention, l'actif peut être dissous ou dispersés dans le système galénique.

Bien entendu selon l'invention, l'actif peut être un mélange d'actifs.

L'actif peut être choisi parmi des huiles essentielles, des arômes, des pigments, des charges, des colorants, des enzymes et coenzymes et d'autres substances actives.

Parmi les actifs pouvant être incorporés dans le système galénique selon l'invention, on peut citer les vitamines ou provitamines A, B, C, D, E, PP et leurs esters, 5 les caroténoïdes, les substances anti-radicalaires, les hydroxyacides, les antiseptiques, les molécules agissant sur la pigmentation, sur l'inflammation, les extraits biologiques.

L'actif peut aussi être choisi parmi des conservateurs, des antioxydants, des colorants et pigments, des cellules et organites cellulaires ou encore des composants pharmaceutiques destinés à traiter des pathologies, particulièrement des pathologies 10 cutanées ou mucosales.

A titre d'exemple d'actif thérapeutique pouvant être incorporé dans le système galénique selon l'invention, on peut citer les antibiotiques, les antifongiques, les antiparasitaires, les antipaludéens, les adsorbants, les hormones et dérivés, la nicotine, les 15 antihistaminiques, les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, les agents antiallergiques, les antalgiques, les anesthésiques locaux, les antiviraux, les anticorps et molécules agissant sur le système immunitaire, les cytostatiques et anticancéreux, les antalgiques, les hypolipémiants, les vasodilatateurs, les vasoconstricteurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la phosphodiésterase, les dérivés nitrés et antiangoreux, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les antidiurétiques et 20 diurétiques, les bronchodilatateurs, les opiacés et dérivés, les barbituriques, les benzodiazépines, les molécules agissant sur le système nerveux central, les acides nucléiques, les peptides, les composés anthracéniques, l'huile de paraffine, le polyéthylène glycol, les sels minéraux, les antispasmodiques, les antisécrétaires gastriques, les pansements gastriques argiles et polyvinylpyrrolidone, l'amidon. Cette 25 liste exhaustive n'est en aucun cas limitative.

Selon l'invention, les particules lipidiques comprenant en outre un actif, ont une température de fusion, après incorporation du principe actif, comprise entre 15°C et 75 °C, préférentiellement compris entre 30 et 45°C.

La capacité de chargement des particules en actif peut s'étendre de 0,02 % à 75 % 30 par rapport au poids de particules, particulièrement de 5% à 50%.

L'homme de l'art sait que lorsqu'on effectue l'incorporation de ces actifs dans le système galénique, il convient de choisir une composition lipidique appropriée de telle sorte que les particules soient solides à la température d'utilisation avec une taille

comprise de préférence entre 0,5 microns et 1500 microns et de préférence entre 0,5 microns et 100 microns, permettent d'obtenir un masquage total du goût sans modifier les propriétés de libération et en présentant une très grande stabilité en formulation aqueuse même à pH élevé. En outre, il est nécessaire que le procédé de préparation dudit système 5 galénique comprenant en outre un actif puisse être mis en œuvre.

Selon l'invention, le système galénique comprenant en outre un actif peut être préparé suivant le procédé décrit dans le brevet WO 99/65448.

Selon ce mode de réalisation du procédé, les particules sont obtenues par mélange à chauffage modéré. Plus précisément ces compositions sont obtenues par un procédé 10 caractérisé par le fait que l'on mélange à la température de fusion de la cire, la cire et l'huile jusqu'à obtenir un mélange caractérisé par une température de fusion inférieure à la température de fusion de la cire. Le rapport initial entre la cire et l'huile peut être modulé pour que la température de fusion du mélange final soit inférieure à la température de dégradation du composé à incorporer, le plus sensible à la chaleur. Le 15 mélange final doit être solide à température d'utilisation et doit présenter dans une de ces mises en forme préférentielles un point de fusion de 37,5°C. Le mélange est ensuite refroidi sous agitation adaptée, à une température supérieure de 2°C ou 3°C à son point de fusion, pour permettre l'inclusion des actifs pharmaceutiques. Le mélange est alors mis en forme pour donner des particules sphériques hydrophobes appelées particules.

20 En comparaison avec les techniques de fusion chaude, le procédé de la présente invention, ne fait pas intervenir d'agents émulsionnants ni de produits amphiphiles dans la composition, pour permettre une dispersion stable lors de la phase de solidification par refroidissement.

Selon un mode de réalisation particulier du procédé selon l'invention, quand il est 25 nécessaire d'assurer une élimination totale de l'actif de la surface des particules lipidiques, celui-ci comprend une étape de lavage desdites particules obtenues avec un mélange de lavage comprenant de l'éthanol. Dans ce cas, la présence d'éthanol dans le mélange de lavage est essentielle au procédé car l'éthanol permet un lavage complet des éventuels résidus d'actif pouvant être présents à la surface des particules lipidiques qui 30 pourraient générer un goût désagréable.

Ainsi selon cette mise en œuvre particulière du procédé selon l'invention, le mélange des différents composants du système galénique (la cire et l'acide gras non neutralisé entre autres) et de l'actif est réalisé dans une première étape du procédé. Ce

mélange est réalisé à chaud à 2°C ou 3°C au-dessus du point de fusion du composé présentant le point de fusion le plus élevé. L'homme de l'art sait qu'il est nécessaire d'appliquer un mode d'agitation approprié à la dispersion de tous les composants.

Puis dans une deuxième étape on forme des gouttelettes lipidiques comprenant 5 l'actif en dispersant le mélange obtenu à la première étape dans un gel préparé avec un agent gélifiant, rhéofluidifiant et non tensioactif, avec lequel ledit mélange est non miscible, préalablement porté à la même température, et de concentration en agent gélifiant comprise entre 0,1 g/l et 30 g/l, préférentiellement comprise entre 0,2 g/l et 20 g/l suffisamment élevée pour figer la dispersion. .

10 Il peut être préférable d'injecter la composition au sein du gel, par exemple par un orifice situé à la base d'un réacteur. L'agitation qui doit être maintenue tout au long de l'injection a pour caractéristique de présenter une pale équipée d'une ancre, destinée à disperser la composition et une deuxième pale axiale équipée d'une hélice tripale destinée à former les gouttelettes de dispersion de taille souhaitée. Cette dernière étape 15 est extrêmement rapide puisque les gouttelettes sont obtenues au fur et à mesure de l'injection de la composition. L'agitation n'a pas besoin d'être maintenue après la fin de l'injection, car les gouttelettes sont figées dans le gel.

Dans une troisième étape du procédé, dès la fin de l'injection, les gouttelettes sont refroidies immédiatement, sous la température de solidification du mélange, puis lavées.

20 La phase de lavage est très importante car elle permet de ne pas avoir de résidus à la surface des particules, qui pourraient générer un goût désagréable.

Ainsi, quelle que soit la forme de mise en œuvre du procédé de l'invention, le lavage des particules peut être réalisé en utilisant un mélange de lavage constitué d'eau et d'éthanol en une proportion comprise entre 0 % et 25% d'éthanol, préférentiellement 25 entre 1% et 10%.

Enfin dans une quatrième étape, les particules lavées sont ensuite récupérées par tamisage puis séchées. Les particules obtenues présentent une grande homogénéité de taille et peuvent être manipulées industriellement sans précaution particulière.

30 L'homme de l'art sait qu'on peut aussi utiliser d'autres modes de dispersion comme la sonication ou les mélangeurs statiques.

Le procédé selon l'invention est donc rapide et ne nécessite pas d'étape d'agitation longue et délicate. Il permet d'incorporer l'actif au système galénique dès la première étape du mélange des différents ingrédients de la composition.

Parmi les agents gélifiants rhéofluidifiants et non tensioactifs appropriés pour la formation du gel utilisé comme milieu de dispersion selon le procédé, on peut citer les polymères carboxyvinyliques tels que les polymères polyacryliques non modifiés par des groupements hydrophobes ou surfactants, les carraghénanes, les épaississants et gélifiants polysaccharidiques comme les xanthanes, les gommes de guar et de caroube, les alginates, les dérivés de cellulose, les pectines, l'agar, ou un mélange de ceux-ci.

Les particules lipidiques comprenant un actif peuvent être incorporées dans toute composition, particulièrement dans toute composition, cosmétique, pharmaceutique, vétérinaire ou alimentaire.

10 Ainsi l'invention a aussi pour objet une composition comprenant au moins une particule lipidique contenant un actif.

La composition selon l'invention, peut en outre comprendre tout additif visant à en modifier l'aspect ou la rhéologie. Par exemple, à la poudre sèche de particules, on peut ajouter des agents lubrifiants qui améliorent la fluidité des particules comme le talc, les 15 amidons, les poudres de silice, les agents antistatiques. Bien entendu la composition selon l'invention peut être sous la forme de toute formulation galénique adéquate. Dans une mise en forme avantageuse de réalisation, les particules de l'invention sont mises en œuvre au sein de suspensions aqueuses, sirops et sachets. Enfin les particules peuvent être mises en œuvre au sein de formulations galéniques classiques du type capsules, 20 gélules, granulés, poudres orales, poudres dispersibles, comprimés, comprimés hydrodispersibles et orodispersibles.

Selon un autre aspect de l'invention, les compositions peuvent être utilisées pour l'administration par voie injectable et en particulier pour la préparation de formes à libération prolongée. Dans ce cas, les particules lipidiques selon l'invention, sont 25 préparées pour avoir une taille comprise préférentiellement entre 0,5 μm et 5 μm . Il est préférable de les tamiser pour obtenir une distribution de taille conforme avec le mode d'administration. Leur composition cireuse est choisie pour être conforme avec les nécessités de la voie injectable. Cette forme galénique permet d'éliminer les problèmes de toxicité rencontrés par les particules polymériques obtenues avec les procédés de 30 polymérisation en émulsion, liés à l'utilisation des solvants et des composés tensioactifs.

Les particules selon l'invention permettent d'obtenir des taux de chargement en principe actif compris entre 0,10 et 2 grammes/gramme de matrice cireuse. L'homme de l'art sait que les technologies d'encapsulation ne permettent pas d'atteindre ces taux.

Enfin la dégradation des particules n'entraîne pas de réaction inflammatoire comme on peut le rencontrer avec les particules injectables à base de polymère de polylactique-glycolique.

Les exemples qui suivent ne sont pas limitatifs, ils servent seulement à illustrer 5 l'invention. Pour certains des exemples suivants, les tests de masquage de goût ont été réalisés auprès d'un échantillon de 10 individus. Les résultats sont exprimés selon l'échelle suivante :

- 1 : le goût du principe actif n'est pas détecté
- 2 : le goût du principe actif est légèrement perçu
- 10 - 3 : le goût du principe actif est détecté
- 4 : le goût du principe actif est encore acceptable
- 5 : le goût du principe actif n'est pas acceptable

Exemple 1 : Particules contenant de l'érythromycine

15 Exemple donné pour la fabrication de 120 g de particules contenant de l'érythromycine :

Composition :

| | |
|----------------------|------|
| - Huile de palme | 80 g |
| - Acide oléique | 5 g |
| 20 - Acide stéarique | 4 g |
| - Trilaurine | 1 g |
| - Erythromycine | 30 g |

soit 120 g de particules sèches contiennent 30 g d'érythromycine

Mode opératoire :

25 Dans un récipient thermostaté, on porte le composé de plus haut point de fusion, 2°C au-dessus de sa température de fusion, puis on ajoute progressivement les différents composés du point de fusion le plus élevé au moins élevé. La température du mélange est progressivement abaissée pour être maintenue 2°C à 3°C au-dessus de la température de fusion du nouveau mélange obtenu. On ajoute en dernier l'érythromycine. La dispersion 30 de ces composants, dans la phase lipidique, est réalisée à l'aide d'un système d'agitation équipé d'un mobile en forme d'ancre à une vitesse de 200 tours/min. Lorsque le mélange est homogène, il est ajouté à 600 ml de gel aqueux à 0,2 % de carbopol Ultrez^{*} 10, neutralisé à pH 6,5 avec de la soude, préalablement porté à la même température que le

* Marque de commerce

mélange lipidique et contenu dans un réacteur équipé d'un système d'agitation à hélice tripale. Pendant l'addition de la composition, la vitesse d'agitation de l'hélice tripale est de 110 tours/min. L'agitation est maintenue pendant 30 secondes après la fin de l'addition de la composition, puis stoppée. La dispersion est alors refroidie à 15°C. Les 5 particules sont récupérées par, puis lavées à l'eau distillée, puis par un mélange d'eau distillée à 15% d'éthanol, puis récupérées et séchées. Les particules ainsi obtenues ont une taille moyenne de 62 microns. Ces particules sont totalement dépourvues d'actif à leur surface.

Sur les particules, après extraction, on réalise un dosage de l'érythromycine par 10 HPLC. On obtient 29,3 g d'érythromycine pour 100 g de matrice

Il est bien connu que les compositions contenant de l'érythromycine présentent un goût prononcé. Le test de masquage de goût réalisé sur les particules obtenues ne donne aucune détection du principe actif.

Exemple 2 : Préparation d'un sirop contenant des particules chargées en 15 érythromycine

Avec un sirop de saccharose pharmaceutique, distribué par la société Cooper, dénommé Sirop Simple de composition :

| | |
|--|------------|
| - Saccharose | 86,50 g |
| - Parahydroxybenzoate de méthyle sodique | 0,15 g |
| - Parahydroxybenzoate de propyle sodique | 0,03 g |
| - Eau purifiée | qsp 100 ml |

A 250 ml de sirop, à température ambiante, on incorpore 20 g de particules chargées en érythromycine, obtenues selon l'exemple 1, ce qui correspond à 5,86 g d'érythromycine. Le test de goût réalisé sur le sirop ne donne aucune détection du 25 principe actif.

Exemple 3 : Préparation d'une poudre pour la voie orale hydrodispersible, contenant des particules chargées en érythromycine

Dans un mélangeur à poudre, on place :

| | |
|--------------------------------|-------|
| - Particules selon l'exemple 1 | 100 g |
| - Arôme | 7 g |
| - Aspartame | 3 g |
| - Gomme de xanthane | 1 g |

Après mélange, la poudre est répartie en sachet unitaire de 2,24 g contenant 500 mg d'érythromycine. La reprise par 50 ml d'eau permet de reconstituer une dispersion aqueuse de l'antibiotique. Le test de goût réalisé sur la dispersion ne donne aucune détection du principe actif.

5 Exemple 4 : Particules contenant du paracétamol

Exemple donné pour la fabrication de 100 g de particules permettant de diminuer la gastrotoxicité du paracétamol :

Composition :

| | | |
|----|-------------------|--------|
| | - Huile de palme | 49,0 g |
| 10 | - Acide oléique | 20,0 g |
| | - Acide stéarique | 4,5 g |
| | - Acide caprique | 1,0 g |
| | - Acide bénénique | 0,5 g |
| | - Paracétamol | 25 g |

15 Le mode opératoire est identique à celui décrit dans l'exemple 1.

Le test de masquage de goût réalisé sur les particules ne donne aucune détection du principe actif.

Exemple 5 : Particules contenant de l'oxytétracycline

Exemple donné pour la préparation de 100 g particules injectables à libération contrôlée contenant de l'oxytétracycline :

Composition :

| | | |
|----|-------------------|------|
| | - Trilaurine | 39 g |
| | - Tricaprine | 32 g |
| | - Acide oléique | 3 g |
| 25 | - Acide stéarique | 1 g |
| | - Oxytétracycline | 25 g |

Comme indiqué à l'exemple 1, les particules sont obtenues par la dispersion de la phase lipidique dans la phase aqueuse gélifiée sous agitation. La concentration en carbopol de la phase aqueuse est de 0,05 %. Pour diminuer la taille moyenne des particules à 1 µm, l'agitation est réalisée à l'aide d'une tige à turboagitation axiale, à une vitesse de 300 tours/min. L'agitation est maintenue pendant 60 secondes après la fin de l'addition de la composition, puis stoppée. La dispersion est alors refroidie à 15°C. Les particules sont récupérées par tamisage, puis lavées à l'eau distillée, puis par un mélange

d'eau distillée à 15% d'éthanol, puis récupérées et séchées. Les particules ainsi obtenues ont une taille moyenne de 1,2 microns.

REVENDICATIONS

1. Un système galénique, sous forme de particules strictement hydrophobes solides lipidiques comprenant :

au moins une cire hydrophobe;

au moins un acide gras non neutralisé; et

au moins un actif qui a été éliminé de la surface des particules lipidiques,

caractérisé en ce que les particules ont une taille comprise entre 0,5 microns et 1500 microns, ne contiennent pas d'eau, ni de tensioactifs, ni d'agents émulsionnants, ni de traces de solvants et ont un point de fusion compris entre 15°C et 75°C.

2. Le système galénique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est solide jusqu'à une température de 45°C.

3. Le système galénique selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est solide jusqu'à une température de 37,5°C.

4. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les particules lipidiques sont sous une forme sphérique.

5. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la cire hydrophobe est une cire végétale, animale ou minérale, ou un mélange d'au moins une cire et d'au moins une huile non amphiphile.

6. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la cire est présente dans une quantité comprise entre 0,5% et 99% en poids par rapport au poids total des particules.

7. Le système galénique selon la revendication 6, caractérisé en ce que la cire est présente dans une quantité comprise entre 1% et 55% en poids par rapport au poids total des particules.
8. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins un composé hydrophobe.
9. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la cire a un point de fusion compris entre 15°C et 75°C.
10. Le système galénique selon la revendication 9, caractérisé en ce que la cire a un point de fusion compris entre 30°C et 45°C.
11. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la cire est choisie parmi les triglycérides et dérivés, l'huile de palme, la cire de Carnauba, la cire de Candellila, la cire d'Alfa, le beurre de cacao, l'ozokérite, les cires végétales, les cires d'abeilles, les cires d'abeilles modifiées ou un mélange de ces derniers.
12. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'acide gras non neutralisé est choisi parmi les acides gras à chaînes linéaires ayant un nombre d'atome de carbone compris entre 4 et 18.
13. Le système galénique selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'acide gras non neutralisé est l'acide myristique, l'acide laurique, l'acide palmitique ou l'acide oléique.
14. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que le taux d'acides gras est compris entre 0,5% et 75% en poids par rapport au poids total des particules.

15. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que les particules lipidiques ont une taille comprise entre 10 microns et 250 microns.

16. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 et 4 à 15 lorsqu'elles dépendent d'une revendication autre que la revendication 3, caractérisé en ce qu'il a une température de fusion comprise entre 30°C et 45°C.

17. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que la capacité de chargement des particules en actif est comprise entre 0,02 % et 75 % par rapport au poids de particules.

18. Le système galénique selon la revendication 17, caractérisé en ce que la capacité de chargement des particules en actif est comprise entre 5% à 50% par rapport au poids de particules.

19. Procédé de préparation d'un système galénique sous forme de particules strictement hydrophobes solides lipidiques comprenant :

au moins une cire hydrophobe;

au moins un acide gras non neutralisé; et

au moins un actif qui a été éliminé de la surface des particules lipidiques,

caractérisé en ce que les particules ont une taille comprise entre 0,5 microns et 1500 microns, ne contiennent pas d'eau, ni de tensioactifs, ni d'agents émulsionnants, ni de traces de solvants et ont un point de fusion compris entre 15°C et 75°C, comprenant les étapes suivantes :

- dans une première étape, on mélange au moins une cire hydrophobe, au moins un acide gras non neutralisé et au moins un actif, sous agitation, à chaud à 2°C ou 3°C au-dessus du point de fusion du composé présentant le point de fusion le plus élevé,

- dans une deuxième étape, on forme des gouttelettes lipidiques comprenant l'actif en dispersant le mélange obtenu à la première étape dans un gel préparé avec un agent gélifiant, rhéofluidifiant et non tensioactif avec lequel ledit mélange est non-miscible, préalablement porté à la même température que le mélange obtenu à la première étape, et de concentration en agent gélifiant comprise entre 0,1 g/l et 30 g/l,
- dans une troisième étape, dès la fin de la dispersion, les gouttelettes sont refroidies immédiatement sous la température de solidification du mélange, puis lavées avec un mélange de lavage contenant de l'eau et entre 0% à 25% d'éthanol par rapport au poids du mélange de lavage,
- dans une quatrième étape, les particules lavées ayant une taille comprise entre 0,5 microns et 1500 microns sont récupérées par tamisage puis séchées.

20. Le procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que la concentration en agent gélifiant est comprise entre 0,2 g/l et 20 g/l.

21. Le procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que dans le mélange de lavage, l'éthanol est en une proportion comprise entre 1% et 10% par rapport au poids du mélange de lavage.

22. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, dans lequel le gel est préparé avec un agent gélifiant, rhéofluidifiant et non tensioactif, choisi parmi les polymères carboxyvinyliques, les polymères polyacryliques non modifiés par des groupements hydrophobes, les carraghénanes, les épaississants ou gélifiants polysaccharidiques.

23. Un système galénique sous forme de particules solides lipidiques comprenant un actif, obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 22.

24. Une composition comprenant au moins un système galénique contenant un actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 et 23 et un véhicule acceptable.

25. La composition selon la revendication 24, caractérisée en ce qu'elle est une composition cosmétique, pharmaceutique, vétérinaire ou alimentaire.

26. La composition selon l'une quelconque des revendications 24 ou 25, destinée à être utilisée pour une administration par voie orale ou par injection.

27. La système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que l'actif est choisi parmi les composées hydrophiles ou les composés hydrophobes.

28. La système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que l'actif est choisi parmi les antibiotiques, les antifongiques, les antiparasitaires, les antipaludéens, les adsorbants, les hormones et leurs dérivés, la nicotine, les antihistaminiques, les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, les agents antiallergiques, les antalgiques, les anesthésiques locaux, les antiviraux, les anticorps et molécules agissant sur le système immunitaire, les cytostatiques et anticancéreux, les hypolipémiants, les vasodilatateurs, les vasoconstricteurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la phosphodiésterase, les dérivés nitrés et antiangoreux, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les antidiurétiques, les diurétiques, les bronchodilatateurs, les opiacés et leurs dérivés, les barbituriques, les benzodiazépines, les molécules agissant sur le système nerveux central, les acides nucléiques, les peptides, les composés anthracéniques, l'huile de paraffine, le polyéthylène glycol, les sels minéraux, les antispasmodiques, les antisécrétaires gastriques, les pansements gastriques argiles et polyvinylpyrrolidone, l'amidon ou un mélange de ces derniers.

29. Le système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que la cire hydrophobe est présente dans une quantité comprise entre 1% et 50 % en poids par rapport au poids total des particules.