

(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
5 février 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/010983 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K 9/50**

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002382

(22) Date de dépôt international : 28 juillet 2003 (28.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/09532 26 juillet 2002 (26.07.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33, avenue du
Docteur Georges Lévy, F-69200 Vénissieux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **GUIM-
BERTEAU, Florence** [FR/FR]; 3, route de la Garenne,
F-33450 Montussan (FR). **CASTAN, Catherine** [FR/FR];
Le Verger du Gontey, 55, chemin du May, F-69530 Or-
lienas (FR). **MEYRUEIX, Rémi** [FR/FR]; 42, rue Hector
Berlioz, Le Bois Saint-Rambert, F-69009 Lyon (FR).

(74) Mandataires : **CABINET PLASSERAUD** etc.; 65/67 rue
de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 9 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, 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.

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

Publiée :

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

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 8 avril 2004

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL FORMULATION IN THE FORM OF A PLURALITY OF MICROCAPSULES FOR
PROLONGED RELEASE OF ACTIVE PRINCIPLE(S) WITH LOW SOLUBILITY

(54) Titre : FORMULATION PHARMACEUTIQUE ORALE SOUS FORME D'UNE PLURALITE DE MICROCAPSULES PER-
METTANT LA LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S) PEU SOLUBLE(S)

(57) Abstract: The invention concerns microcapsules with prolonged release of active principles with low solubility, consisting of a core containing the active principle and coated with a polymer layer which controls the release of the active principle. The aim is that said oral microcapsules containing hardly soluble active principles, should have a coating film of sufficient thickness to ensure controlled permeability and should be adapted to industrial reproduction. This is achieved by the inventive microcapsules of mean diameter less than 1000 microns, and whereof the coating film contains a film-forming polymer (P1) insoluble in gastrointestinal tract fluids, a water-soluble polymer (P2), a plasticizer (PL), and optionally a lubricating surfactant (TA). Said microcapsules are characterized in that their coating films represents at least 3 % p/p of dry matter, relative to their total weight and their core contains a hardly soluble active principle and a solubilizing agent (polyoxyethylene hydrogenated castor oil) which provides the core wherein it is contained with properties such that the behaviour of the exposed core (non-coated) in a given dissolving test (TD), is as follows: release of 80 % of active principle in less than two hours. The invention also concerns the use of such microcapsules in galenic formulation.

(57) Abrégé : L'invention concerne des microcapsules à libération prolongée de principes actifs (PA) de faible solubilité, constituées d'un coeur contenant le PA et enrobé d'une couche de polymère qui contrôle la libération du PA. Le but est que ces microcapsules orales de PA peu soluble, aient une pellicule d'enrobage d'épaisseur suffisante pour assurer une perméabilité contrôlée et industriellement reproductible. Ce but est atteint par les microcapsules selon l'invention de diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, et dont la pellicule d'enrobage contient un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ; un polymère hydrosoluble (P2) ; un plastifiant (PL) ; et éventuellement un agent tensioactif (TA) lubrifiant ; qui sont caractérisées en ce que leur pellicule d'enrobage représente au moins 3 % p/p sec, de leur masse totale, et leur c ur contient un PA peu soluble et un agent solubilisant (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée) qui confère au coeur dans lequel il est inclus des propriétés telles que le comportement du coeur nu (non enrobé) dans un test de dissolution TD donné, est le suivant: libération de 80 % du PA en moins de deux heures. L'invention concerne aussi les applications desdites microcapsules en galénique.

WO 2004/010983 A3



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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/02382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 084 278 A (A.M.MEHTA) 28 January 1992 (1992-01-28) claims examples column 4, line 13 - line 66 column 5, line 32 -column 6, line 6 column 7, line 52 column 8, line 3 -column 9, line 3 --- -/--	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 January 2004

Date of mailing of the international search report

09/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/02382

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2 068 366 A (FAULDING) 11 November 1992 (1992-11-11) claims page 4, line 39 - page 5, line 4 page 5, line 11 - line 15 page 8, line 7 - line 32 page 9, line 30 - line 38 page 10, line 13 - line 21 page 11, line 2 - line 8 page 11, line 15 - line 19 page 12, line 5 - line 17 examples 1-3 ---	1-15
X	US 5 286 497 A (D.L.HENDRICKSON ET AL.) 15 February 1994 (1994-02-15) claims 1-8 column 4, line 25 - line 68 column 5, line 20 - line 36 column 5, line 64 - column 6, line 36 column 7, line 17 - line 42 column 7, line 60 - column 8, line 8 examples I, II ---	1-15
X	US 4 894 240 A (E.J. GEOGHEGAN ET AL.) 16 January 1990 (1990-01-16) claims column 4, line 47 - line 59 column 5, line 10 - line 21 column 5, line 53 - column 6, line 2 examples 5, 6, 8 ---	1-15
X	WO 02 39984 A (FLAMEL) 23 May 2002 (2002-05-23) claims ---	1-15
X	EP 0 709 087 A (FLAMEL) 1 May 1996 (1996-05-01) cited in the application claims -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/02382

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5084278	A	28-01-1992	NONE	
CA 2068366	A	11-11-1992	CA 2068366 A1	11-11-1992
US 5286497	A	15-02-1994	US 5439689 A US 5470584 A AT 147982 T AU 653223 B2 AU 1632692 A CA 2068980 A1 DE 69216910 D1 DE 69216910 T2 DK 514814 T3 EP 0514814 A1 ES 2099764 T3 FI 922270 A GR 3022927 T3 IE 921603 A1 IL 101896 A JP 5178747 A KR 244010 B1 NO 921973 A NZ 242730 A ZA 9203474 A	08-08-1995 28-11-1995 15-02-1997 22-09-1994 26-11-1992 21-11-1992 06-03-1997 22-05-1997 10-02-1997 25-11-1992 01-06-1997 21-11-1992 30-06-1997 02-12-1992 04-08-1996 20-07-1993 02-03-2000 23-11-1992 27-09-1994 27-01-1993
US 4894240	A	16-01-1990	IE 56999 B1 US 5616345 A US 5364620 A AT 66813 T BE 901359 A1 CH 662507 A5 DE 3485023 D1 EP 0149920 A2 JP 1915956 C JP 6043312 B JP 60156617 A PH 22003 A US 4891230 A US 4917899 A US 5002776 A US 4721619 A	11-03-1992 01-04-1997 15-11-1994 15-09-1991 16-04-1985 15-10-1987 10-10-1991 31-07-1985 23-03-1995 08-06-1994 16-08-1985 02-05-1988 02-01-1990 17-04-1990 26-03-1991 26-01-1988
WO 0239984	A	23-05-2002	FR 2816840 A1 AU 2079602 A CA 2428782 A1 EP 1333816 A2 WO 0239984 A2	24-05-2002 27-05-2002 23-05-2002 13-08-2003 23-05-2002
EP 709087	A	01-05-1996	FR 2725623 A1 AT 188117 T AU 3807795 A BR 9509286 A CA 2160762 A1 DE 69514192 D1 DE 69514192 T2 EP 0709087 A1 ES 2140641 T3 WO 9611675 A2	19-04-1996 15-01-2000 06-05-1996 14-10-1997 19-04-1996 03-02-2000 13-07-2000 01-05-1996 01-03-2000 25-04-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/02382

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 709087	A	IL 115646 A	16-07-2000
		JP 10509427 T	14-09-1998
		US 6022562 A	08-02-2000
		ZA 9508762 A	09-05-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/02382

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 084 278 A (A.M.MEHTA) 28 janvier 1992 (1992-01-28) revendications exemples colonne 4, ligne 13 - ligne 66 colonne 5, ligne 32 - colonne 6, ligne 6 colonne 7, ligne 52 colonne 8, ligne 3 - colonne 9, ligne 3 ----- -/-	1-15

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

28 janvier 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/02/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03/02382

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CA 2 068 366 A (FAULDING) 11 novembre 1992 (1992-11-11) revendications page 4, ligne 39 - page 5, ligne 4 page 5, ligne 11 - ligne 15 page 8, ligne 7 - ligne 32 page 9, ligne 30 - ligne 38 page 10, ligne 13 - ligne 21 page 11, ligne 2 - ligne 8 page 11, ligne 15 - ligne 19 page 12, ligne 5 - ligne 17 exemples 1-3 ---	1-15
X	US 5 286 497 A (D.L.HENDRICKSON ET AL.) 15 février 1994 (1994-02-15) revendications 1-8 colonne 4, ligne 25 - ligne 68 colonne 5, ligne 20 - ligne 36 colonne 5, ligne 64 - colonne 6, ligne 36 colonne 7, ligne 17 - ligne 42 colonne 7, ligne 60 - colonne 8, ligne 8 exemples I,II ---	1-15
X	US 4 894 240 A (E.J. GEOGHEGAN ET AL.) 16 janvier 1990 (1990-01-16) revendications colonne 4, ligne 47 - ligne 59 colonne 5, ligne 10 - ligne 21 colonne 5, ligne 53 - colonne 6, ligne 2 exemples 5,6,8 ---	1-15
X	WO 02 39984 A (FLAMEL) 23 mai 2002 (2002-05-23) revendications ---	1-15
X	EP 0 709 087 A (FLAMEL) 1 mai 1996 (1996-05-01) cité dans la demande revendications -----	1-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux m es de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02382

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5084278	A	28-01-1992	AUCUN	
CA 2068366	A	11-11-1992	CA 2068366 A1	11-11-1992
US 5286497	A	15-02-1994	US 5439689 A	08-08-1995
			US 5470584 A	28-11-1995
			AT 147982 T	15-02-1997
			AU 653223 B2	22-09-1994
			AU 1632692 A	26-11-1992
			CA 2068980 A1	21-11-1992
			DE 69216910 D1	06-03-1997
			DE 69216910 T2	22-05-1997
			DK 514814 T3	10-02-1997
			EP 0514814 A1	25-11-1992
			ES 2099764 T3	01-06-1997
			FI 922270 A	21-11-1992
			GR 3022927 T3	30-06-1997
			IE 921603 A1	02-12-1992
			IL 101896 A	04-08-1996
			JP 5178747 A	20-07-1993
			KR 244010 B1	02-03-2000
			NO 921973 A	23-11-1992
			NZ 242730 A	27-09-1994
			ZA 9203474 A	27-01-1993
US 4894240	A	16-01-1990	IE 56999 B1	11-03-1992
			US 5616345 A	01-04-1997
			US 5364620 A	15-11-1994
			AT 66813 T	15-09-1991
			BE 901359 A1	16-04-1985
			CH 662507 A5	15-10-1987
			DE 3485023 D1	10-10-1991
			EP 0149920 A2	31-07-1985
			JP 1915956 C	23-03-1995
			JP 6043312 B	08-06-1994
			JP 60156617 A	16-08-1985
			PH 22003 A	02-05-1988
			US 4891230 A	02-01-1990
			US 4917899 A	17-04-1990
			US 5002776 A	26-03-1991
			US 4721619 A	26-01-1988
WO 0239984	A	23-05-2002	FR 2816840 A1	24-05-2002
			AU 2079602 A	27-05-2002
			CA 2428782 A1	23-05-2002
			EP 1333816 A2	13-08-2003
			WO 0239984 A2	23-05-2002
EP 709087	A	01-05-1996	FR 2725623 A1	19-04-1996
			AT 188117 T	15-01-2000
			AU 3807795 A	06-05-1996
			BR 9509286 A	14-10-1997
			CA 2160762 A1	19-04-1996
			DE 69514192 D1	03-02-2000
			DE 69514192 T2	13-07-2000
			EF 0709087 A1	01-05-1996
			ES 2140641 T3	01-03-2000
			WO 9611675 A2	25-04-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux r es de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02382

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 709087	A	IL 115646 A	16-07-2000
		JP 10509427 T	14-09-1998
		US 6022562 A	08-02-2000
		ZA 9508762 A	09-05-1996