

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
—  
PARIS  
—

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

**2 553 661**

②1 N° d'enregistrement national :

**83 16635**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 9/10.

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 19 octobre 1983.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 17 du 26 avril 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *RHONE-POULENC SANTE, société ano-  
nyme.* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Jean-Marc Bobée et Michel Veillard.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Rhône-Poulenc Recherches.

⑤4 Nouvelles microémulsions pharmaceutiquement acceptables.

⑤7 Microémulsions pharmaceutiquement acceptables consti-  
tuées d'une huile (oléate d'éthyle), d'eau contenant éventuelle-  
ment un électrolyte, d'un surfactif ionique (oléate de triéthano-  
lamine) et d'un cosurfactif (alcool benzylique).

Ces microémulsions sont utiles particulièrement pour la pré-  
paration de compositions pharmaceutiques administrables par  
voie parentérale.

**FR 2 553 661 - A1**

La présente invention concerne de nouvelles microémulsions pharmaceutiquement acceptables en particulier pour l'administration par voie parentérale.

Les produits thérapeutiquement actifs présentent des propriétés physiques ou biologiques qui peuvent soit empêcher leur administration par certaines voies, soit provoquer des effets secondaires néfastes qu'il est nécessaire d'éliminer ou d'atténuer. Or certains produits, du fait de leur faible solubilité dans les solutés physiologiquement acceptables, ne peuvent pas être administrés par voie parentérale ; d'autres ont des effets néfastes sur les muqueuses (stomacale, oesophagienne, intestinale, rectale, ...) avec lesquelles ils sont en contact. Plus particulièrement, l'existence d'une forme injectable d'une substance thérapeutiquement active présente un intérêt considérable sur le plan de la biodisponibilité ou sur le plan de l'adaptation de la voie d'administration au traitement de la maladie considérée. La réalisation d'une composition injectable, par exemple par voie intraveineuse, est liée à la solubilité de la substance pharmacologiquement active dans un milieu essentiellement aqueux. Par exemple, les substances actives dont la solubilité dans l'eau est faible et se situe à une concentration inférieure à 0,1 mg/cm<sup>3</sup> ne peuvent pas être utilisées pour la préparation d'une forme injectable lorsque la dose unitaire active est de l'ordre de 100 mg. Il importe donc, pour préparer des formulations injectables contenant une quantité suffisante de produit actif, de pouvoir augmenter la solubilité de la substance active dans le milieu pharmaceutiquement acceptable.

Une des méthodes utilisées pour administrer par voie parentérale des substances pharmacologiquement actives présentant une solubilité insuffisante dans les milieux aqueux consiste à dissoudre la substance active dans une huile appropriée, puis à réaliser une émulsion à phase continue aqueuse qui constitue un système opaque huile dans l'eau formé à partir d'eau et de substance organique en présence d'un ou plusieurs émulsifiants.

Une autre méthode habituellement utilisée consiste à administrer les substances actives sous forme d'une suspension injectable.

Cependant ces formulations présentent des inconvénients tels que l'instabilité thermodynamique des émulsions ou l'obtention de particules de taille irrégulière.

Les microémulsions peuvent constituer des systèmes permettant d'augmenter les quantités dissoutes de substances pharmacologiquement actives peu solubles dans les milieux aqueux.

Une microémulsion est une dispersion de deux liquides non miscibles dans laquelle les particules de la phase dispersée ont un diamètre moyen inférieur à environ 1400 Å. Cette dispersion colloïdale de structure particulière est obtenue à l'aide d'un ou plusieurs émulsifiants qui stabilisent le système.

Au delà de 1500 Å commence le domaine des émulsions conventionnelles blanc-laiteux thermodynamiquement instables, tandis que, au-dessous de 100 Å, se situe le domaine des solutions micellaires transparentes et thermodynamiquement stables. Aussi le domaine des microémulsions se trouve à la frontière des émulsions classiques et de la solubilisation micellaire et, du fait de la très faible taille des particules de la phase dispersée, ces systèmes sont transparents.

Sur le plan qualitatif, une microémulsion comprend une phase hydrophile, une phase lipophile et un ou plusieurs émulsifiants assurant la formation d'un film interfacial qui sépare les phases continue et discontinue.

Le choix du mélange émulsifiant dont les constituants doivent être soigneusement équilibrés conditionne la formation de la structure microémulsion caractérisée principalement par sa capacité à dissoudre simultanément d'importantes quantités d'eau et d'huile pour former un liquide homogène, transparent, isotrope et thermodynamiquement stable.

Les microémulsions peuvent être classées en deux groupes comprenant les microémulsions à phase continue aqueuse dites "huile dans l'eau" et les microémulsions à phase continue huileuse dites "eau dans l'huile".

Les microémulsions le plus couramment utilisées dans le domaine industriel sont constituées d'une huile, d'eau et de deux agents de surface qui sont :

- a) un agent tensio-actif (appelé aussi surfactif) qui est un amphiphile à tendance hydrophile qui peut être ionique (lauryl-sulfate de sodium, oléate de potassium) ou non ionique (esters de sorbitane polyoxyéthylénés)
- 5 b) un agent cotensio-actif (appelé aussi cosurfactif) qui est un amphiphile à tendance lipophile qui est généralement choisi parmi les alcools contenant 4 à 14 atomes de carbone et les agents non-ioniques tels que le monolaurate de sorbitane ou le tétraoxyéthylène-glycol dodécyléther.
- 10 Il existe également des microémulsions contenant un seul agent de surface qui est généralement choisi parmi les tensio-actifs ioniques fluorés ou les alcools gras polyoxyéthylénés.
- Des microémulsions ont été proposées pour une application pharmaceutique ou cosmétique.
- 15 Ainsi, en particulier d'après le brevet européen 51 526 des microémulsions de fluorocarbures ont été décrites comme substituts du sang ou du plasma en raison de leur aptitude à transporter l'oxygène, l'azote et le gaz carbonique ou comme milieu de conservation des organes isolés, ou encore comme véhicule de perfusion.
- 20 D'après le brevet américain US 4 146 499, des microémulsions ont été proposées comme véhicule pour principes actifs lipophiles administrables par voie orale ou injectable ou comme milieu intermédiaire permettant l'obtention de microdispersions stables de principes actifs hydrophobes après évaporation de la phase huileuse. Les
- 25 microémulsions sont alors utilisées comme des phases transitoires permettant d'accroître la quantité de principe actif lipophile solubilisée dans les micelles d'émulsifiants.
- Dans le brevet français FR 2 502 951 sont décrites des microémulsions liquides ou semi-solides destinées à l'administration
- 30 systémique ou locale de principes actifs par voie cutanée.
- Enfin de nombreuses microémulsions ont été décrites en tant que véhicules pour des préparations cosmétologiques.

Cependant ces diverses microémulsions ne sont pas adaptées en particulier à l'administration parentérale de substances thérapeutiquement actives du fait de leur teneur élevée en agents tensio-actifs ou de leur zone étroite de stabilité thermique.

5 Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que l'on peut préparer des compositions pharmaceutiques injectables sous forme de microémulsions possédant des teneurs en émulsifiants compatibles avec l'administration parentérale et permettant l'incorporation de doses thérapeutiques de  
10 principes actifs peu hydrosolubles.

Les microémulsions pharmaceutiquement acceptables selon la présente invention sont composées d'eau contenant éventuellement un électrolyte, d'une huile, d'un surfactif et d'un cosurfactif et éventuellement d'une ou plusieurs substances organiques ou minérales  
15 pharmacologiquement actives ou non.

Les constituants doivent être pharmaceutiquement acceptables c'est-à-dire non toxiques pour l'organisme aux concentrations employées.

Le choix des constituants permettant de réaliser une microémulsion est guidé par la prise en considération de différents paramètres parmi lesquels les plus importants sont la nature physico-chimique de l'huile à émulsionner (polarité, viscosité, propriété solvante vis-à-vis de la substance active à incorporer), la composition du mélange émulsifiant (cosurfactif, surfactif), la composition chimique de la phase aqueuse et la température.  
20

25 L'huile est généralement constituée d'un ester d'un alcool aliphatique contenant 2 à 22 atomes de carbone ou d'un alcool aromatique avec un acide carboxylique aliphatique contenant 10 à 22 atomes de carbone ou avec un acide aromatique tel que l'oléate d'éthyle, le laurate d'éthyle, le laurate d'hexyle, le myristate d'isopropyle ou  
30 le benzoate de benzyle.

Le surfactif est de type ionique et il peut être choisi parmi les sels d'acides aliphatiques contenant 10 à 22 atomes de carbone avec les bases organiques ou minérales telles que l'oléate de sodium ou de potassium, l'oléate de triéthanolamine ou de diéthanolamine.  
35

Le cosurfactif est un polyol aliphatique contenant 3 à 18 atomes de carbone tel que l'éthyl-2 hexanediol-1,3 ou un alcool aromatique tel que l'alcool benzylique.

L'électrolyte contenu éventuellement dans la phase aqueuse est choisi parmi les sels minéraux pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorure de sodium ou le phosphate disodique.

Les substances organiques ou minérales pharmacologiquement actives ou non sont, par exemple, l'éthanol, l'urée, le lactose, le saccharose ou des molécules thérapeutiquement actives peu solubles dans l'eau.

Les microémulsions à usage pharmaceutique doivent constituer des systèmes translucides, isotropes et thermodynamiquement stables possédant de fortes teneurs en eau et en huile et être physiologiquement acceptables pour l'organisme. Par ailleurs, les microémulsions doivent pouvoir être diluées dans les milieux aqueux physiologiques tels que le plasma, ce qui implique la réalisation de systèmes à phase continue aqueuse.

Les microémulsions selon la présente invention sont obtenues en agitant le mélange des divers constituants dans des proportions préalablement déterminées par des essais de routine, à une température voisine de 20°C.

Pour obtenir des microémulsions pharmaceutiquement acceptables, il convient de réaliser une composition dans laquelle la phase continue aqueuse contient un maximum de phase dispersée huileuse pour un minimum d'agents tensio-actifs.

Le choix des constituants et la détermination de leurs proportions relatives sont réalisés par l'utilisation de diagrammes ternaires établis sur la base d'une méthode par titration. D'une manière générale, la méthodologie de détermination des conditions optimales comporte trois phases successives qui comprennent :

- 1) la sélection des systèmes émulsifiants (surfactif et cosurfactif) permettant de microémulsionner une huile déterminée qui est choisie en fonction des critères de solubilité du principe

actif à incorporer et la détermination approximative, pour les systèmes favorables, des rapports cosurfactif/surfactif et surfactif/eau nécessaires à l'obtention des microémulsions,

5 2) l'optimisation des microémulsions obtenues au cours de la première phase réalisée en recherchant les valeurs des rapports cosurfactif/surfactif, surfactif/eau et électrolyte/eau qui caractérisent la microémulsion optimale, c'est-à-dire la microémulsion possédant une teneur maximale en huile pour une quantité minimale d'émulsifiants.

10 3) l'étude du diagramme ternaire regroupant l'ensemble des combinaisons réalisables avec les trois constituants de base suivants :

- l'huile
- la phase aqueuse qui est constituée d'eau additionnée d'électrolyte à la concentration optimale déterminée lors de la seconde phase
- 15 - le mélange émulsifiant (surfactif et cosurfactif) avec un rapport cosurfactif/surfactif optimal déterminé lors de la seconde phase.

20 Ce type de diagramme permet de visualiser, pour une valeur constante des rapports cosurfactif/surfactif et électrolyte/eau, l'étendue de la zone des microémulsions se formant pour des teneurs croissantes en mélange émulsifiant dans le système, c'est-à-dire pour des rapports surfactif/eau croissants.

Le diagramme ternaire ainsi réalisé permet de suivre la quantité maximale d'huile incorporable en fonction de la teneur en émulsifiants de système.

25 La réalisation de ces trois étapes successives conduit à une formule optimisée c'est-à-dire à une microémulsion à phase continue aqueuse contenant un maximum de phase dispersée huileuse pour un minimum d'agents tensio-actifs.

30 L'application de la méthode décrite ci-dessus à un système constitué, par exemple, d'oléate d'éthyle (huile), d'eau distillée contenant un électrolyte, d'oléate de triéthanolamine (surfactif) et d'alcool benzylique (cosurfactif), montre que :

- le rapport cosurfactif/surfactif doit être compris entre 0,7 et 1
- 35 - la quantité d'huile incorporable est une fonction linéaire du rapport surfactif/eau

- l'addition d'électrolyte à la phase continue aqueuse permet un accroissement notable de la capacité de solubilisation du système, la quantité d'électrolyte nécessaire à l'obtention de l'optimum variant d'un sel à l'autre et étant fonction de la force ionique du sel considéré. Par exemple, dans le système ci-dessus, la concentration en chlorure de sodium est voisine de 2 % et celle de phosphate disodique est voisine de 6 % en poids de la phase aqueuse.

Pour le système considéré, le diagramme ternaire permettant de réaliser la microémulsion optimale est représenté par la figure 1.

L'examen du diagramme ternaire montre que :

- l'étendue du domaine des systèmes monophasiques est très importante (partie supérieure du diagramme)
- pour la concentration en sel utilisée, il existe une excroissance du domaine des microémulsions. La localisation exacte de ce prolongement du domaine monophasique présente pour la réalisation de la microémulsion une importance considérable car plus cette excroissance est importante plus la teneur en émulsifiants des microémulsions correspondantes est faible.

Ainsi pour ce système, la portion terminale de l'excroissance (portion la plus proche de l'axe indiquant les proportions en phase aqueuse) correspond à des microémulsions possédant des teneurs en émulsifiants relativement faibles, de l'ordre de 8 % pour une teneur en huile de l'ordre de 4 % environ.

De cette manière, il est possible de préparer un mélange opalescent et stable dont la composition est la suivante :

- oléate d'éthyle	4 %
- oléate de triéthanolamine	4 %
- alcool benzylique	4 %
- eau distillée	86,42 %
- chlorure de sodium	1,58 %

A ce stade de la formulation, une optimisation finale du rapport cosurfactif/surfactif peut être réalisée afin de diminuer la proportion de cosurfactif contenue dans la composition décrite précédemment.

A cet effet, il est nécessaire de rechercher la plus petite valeur du rapport cosurfactif/surfactif permettant l'obtention d'une microémulsion transparente et stable contenant 4 % d'oléate d'éthyle pour une teneur en oléate de triéthanolamine égale à 4 %.

5 De cette manière, il est possible de préparer un mélange opalescent et stable dont la composition est la suivante :

	- oléate d'éthyle	4 %
	- oléate de triéthanolamine	4 %
	- alcool benzylique	3 %
10	- eau distillée	87,4 %
	- chlorure de sodium	1,6 %

L'aptitude de ce système à former des microémulsions à phase continue aqueuse est essentielle car elle permet l'utilisation de quantités suffisantes de surfactif sans pour autant atteindre des concentrations toxiques en cosurfactif..

15 La microémulsion ainsi obtenue présente un aspect limpide opalescent. Son pH est voisin de 8,1.

La taille des particules, déterminée par diffusion quasi-élastique de la lumière, est voisine de 200 Å et le facteur de polydispersité est voisin de 0,1.

20 Cette microémulsion est stable à différentes températures et ses propriétés fondamentales ne sont pas altérées après 3 mois à 4°C, 25°C, 35°C et 45°C.

Par ailleurs, cette microémulsion peut être diluée dans un soluté de perfusion. Elle reste stable pendant 24 heures après dilution au 1/10ème et pendant 72 heures après dilution au 1/100ème, ce qui permet, en particulier, une administration après dilution dans du sérum physiologique.

30 D'autres microémulsions pharmaceutiquement utilisables peuvent être obtenues en remplaçant l'oléate d'éthyle par d'autres esters tels que le myristate d'isopropyle ou le benzoate de benzyle. Cependant, chaque système constituant un cas particulier il est nécessaire d'appliquer la méthodologie précédemment décrite pour obtenir une formulation optimale.

Les microémulsions à phase continue aqueuse peuvent être utiles en tant que véhicules pharmaceutiques pour des principes actifs lipophiles ou amphiphiles tels que les hormones, les vitamines liposolubles ou toute autre substance active non hydrosoluble.

5 Par exemple, la microémulsion obtenue précédemment permet de préparer une composition pharmaceutique injectable contenant comme principe actif le (chloro-7 naphtyridin [1,8] yl-2)-6 [(propionyl-4 pipérazinyl-1) carbonyloxy]-5 oxo-7 tétrahydro-2,3,6,7 dithiinno [1,4] [2,3-c] pyrrole qui est un produit ayant des propriétés tran-

10 quillissantes.

Cette formulation a la composition suivante :

	- principe actif	0,5 mg
	- oléate d'éthyle	0,4 g
	- oléate de triéthanolamine	0,4 g
15	- alcool benzylique	0,3 g
	- chlorure de sodium	0,16 g
	- eau	8,74 g

La microémulsion contient 500  $\mu$ g de principe actif pour 10 cm<sup>3</sup> alors que la solubilité dans l'eau du principe actif est de 20  $\mu$ g pour 10 cm<sup>3</sup>.

20

Les microémulsions à phase continue aqueuse selon la présente invention peuvent aussi constituer des systèmes intermédiaires permettant d'obtenir par dilution des émulsions fines et stables.

Elles peuvent également trouver application comme systèmes membranaires dans des tests de diffusion in vitro ou comme milieu réactionnel permettant la réalisation de nanoparticules réticulées homo-disperses (dissolution d'un polymère dans la phase huileuse d'une microémulsion, réticulation en surface par un agent bifonctionnel, filtration des nanoparticules obtenues).

25

L'étude du diagramme ternaire représenté par la figure 1 ou de diagrammes analogues obtenus pour d'autres systèmes révèle une zone étendue de microémulsions permettant d'obtenir des milieux très variés conservant la propriété des microémulsions qui peuvent trouver

30

application dans de nombreux domaines industriels ou agricoles tels que l'industrie alimentaire ou agro-alimentaire ou la cosmétologie selon la nature huile dans l'eau ou eau dans l'huile de ces micro-émulsions.

## R E V E N D I C A T I O N S

=====

- 1 - Une microémulsion translucide, isotrope, thermodynamiquement stable et pharmaceutiquement acceptable caractérisée en ce qu'elle est constituée d'une phase continue aqueuse contenant un maximum de phase dispersée huileuse pour un minimum d'agents tensio-actifs, étant entendu que :
- 5
- l'huile est choisie parmi les esters d'un alcool aliphatique contenant 2 à 22 atomes de carbone ou d'un alcool aromatique avec un acide carboxylique contenant 10 à 22 atomes de carbone ou avec un acide aromatique,
  - 10 - les agents tensio-actifs sont constitués d'un surfactif du type ionique choisi parmi les sels d'acides organiques aliphatiques contenant 10 à 22 atomes de carbone avec les bases minérales ou organiques et d'un cosurfactif choisi parmi les polyols aliphatiques contenant 3 à 18 atomes de carbone et les alcools aromatiques, et
  - 15 - la phase continue aqueuse contient éventuellement un électrolyte choisi parmi les sels pharmaceutiquement acceptables.
- 2 - Une microémulsion selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'huile est choisie parmi l'oléate d'éthyle, le laurate d'éthyle, le laurate d'hexyle, le myristate d'isopropyle et le benzoate de benzyle.
- 20
- 3 - Une microémulsion selon la revendication 1 caractérisée en ce que le surfactif est choisi parmi l'oléate de sodium, l'oléate de potassium, l'oléate de triéthanolamine et l'oléate de diéthanolamine.
- 4 - Une microémulsion selon la revendication 1 caractérisée en ce que le cosurfactif est choisi parmi l'éthyl-2 hexanediol-1,3 et l'alcool benzylique.
- 25
- 5 - Une microémulsion selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle est constituée d'oléate d'éthyle, d'eau contenant éventuellement un électrolyte, d'oléate de triéthanolamine et d'alcool benzylique.
- 30

- 6 - Une microémulsion selon la revendication 5 caractérisée en ce que le rapport cosurfactif/surfactif est compris entre 0,7 et 1 et que le rapport surfactif/eau est voisin de 0,05.
- 7 - Une microémulsion selon la revendication 5 caractérisée en ce qu'elle contient jusqu'à 2 % de chlorure de sodium en poids de phase aqueuse.
- 8 - Une microémulsion selon la revendication 5 caractérisée en ce qu'elle contient 4 % d'oléate d'éthyle, 4 % d'oléate de triéthanolamine, 3 à 4 % d'alcool benzylique, 87 % d'eau et 1,6 % de chlorure de sodium.
- 9 - Utilisation d'une microémulsion selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique administrable en particulier par voie parentérale caractérisée en ce que l'on y ajoute une quantité suffisante d'un principe actif lipophile ou amphiphile ou toute autre substance non hydrosoluble.

Pl. UNIQUE

FIGURE 1

