

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 30072 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/50; A61K 9/16; A61K 9/56; A61K 9/72**
(43) Date de publication : **01.12.2008**

(21) N° Dépôt : **31056**
(22) Date de Dépôt : **19.06.2008**
(30) Données de Priorité : **24.12.2005 DE 102005062270.4**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2006/012284 20.12.2006**
(71) Demandeur(s) : **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH, 51368 Leverkusen (DE)**
(72) Inventeur(s) : **BELLINGHAUSEN, Rainer ; RUDHARDT, Daniel ; RIDDER, Frank ; STEINBECK, Martin ; ZANK, Jesko ; WEISS, Martin ; BEHREND, Olaf ; VAN STIPHOUT, Udo**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **MASQUAGE DE GOUT POUR POUDRES**
(57) Abrégé : L'invention concerne de nouvelles poudres dont le goût est masqué, ces poudres étant destinées à l'inhalation ou à la prise orale, un procédé simple de production et l'utilisation de ces poudres pour l'application de substances biologiquement actives.

ABREGE

L'invention concerne de nouvelles poudres dont le goût est masqué, ces poudres étant destinées à l'inhalation ou à la prise orale, un procédé simple de production et l'utilisation de ces poudres pour l'application de substances biologiquement actives.

Masquage de goût pour poudres

DEC 2008

La présente invention concerne de nouvelles poudres au goût masqué destinées à l'inhalation ou à la prise orale, un procédé simple de leur production et leur utilisation pour appliquer des substances biologiquement actives.

5 Lorsque des composés actifs au goût amer sont inhalés, un mauvais goût survient en général durant ou après l'inhalation, ce qui occasionne souvent une faible acceptation des substances inhalées par leurs utilisateurs. Par conséquent, le masquage du goût des poudres inhalables ou leur aromatisation est souhaitable. L'observance de la part du consommateur en est renforcée, ce qui est prouvé et bien
10 établi dans le cas de formulations orales.

Même avec les formulations modernes à inhaler, la dose efficace est extraordinairement élevée (>> 90% du composé actif atteint les poumons), et de ce fait la détérioration du goût ne peut pas être évitée. La perception du goût humain réagit généralement à des niveaux extrêmement bas de contamination. Par
15 conséquent, un masquage qui n'affecte pas le niveau acceptable d'activité des inhalateurs de poudre sèche est un avantage évident pour la commercialisation par comparaison aux formulations dont le goût n'est pas masqué.

Le masquage du goût des substances à inhaler décrit dans la littérature est limité à la pulvérisation d'arômes, comme énoncé par exemple dans le WO2001/26630, le
20 WO93/17663 et le JP11-106339.

L'encapsulation de corps relativement grands, par exemple des comprimés, est déjà en principe connue. Il est également connu que des microcapsules dans la plage de taille supérieure à 200 µm peuvent être encapsulées en lit fluidisé, par exemple dans les enrobeuses Wurster.

25 Les petites particules peuvent être enrobées par une encapsulation de condensation, dans lequel cas une matière d'enrobage vaporisable est requise. (Voir : Ebert, Dau "Beschichten submikroner Partikeln durch heterogene Kondensation unter Expansion" [Enrobage de particules sous-microniques par condensation hétérogène avec expansion], DFG-Jahresbericht 2003).

30 L'encapsulation de poudres pour une libération contrôlée est décrite dans "Controlled dissolution from wax-coated aerosol particles in canine lungs", J. Appl. Physiol. 84(2), 1998, 717-725.

En plus, dans le DE 19753794, des enrobages de poudre inhalable sont utilisés pour améliorer la qualité de fluidité, par exemple des poudres à base de matière
35 d'encapsulation électrostatiquement chargée.

Toutefois, les procédés conventionnels ne peuvent pas être utilisés pour masquer le goût de poudres ayant des tailles particulières (d_{50}) d'environ 5 µm, puisqu'ils produisent une couche d'enrobage épaisse. Par exemple, dans l'enrobage de comprimés, en général 2-10 mg de matière d'enrobage/cm² sont utilisés, qui
40 correspondent à des épaisseurs de couche de 20-100 µm. Un procédé d'encapsulation de poudres à inhaler doit uniquement produire des couches

d'enrobage très minces, sinon les diamètres aérodynamiques des particules seront considérablement modifiés et la poudre encapsulée ne conviendra plus à l'inhalation. Le diamètre aérodynamique d'une particule dans ce cas est défini comme le diamètre d'une sphère ayant une densité normalisée de 1 g/cm^3 , qui a la même vitesse de chute que les particules elles-mêmes.

En même temps, les couches minces d'enrobage doivent toutefois produire une enveloppe étanche qui ne déclenche la libération qu'après l'écoulement de 15-30 minutes, sinon le masquage du goût n'est plus garanti.

D'autres procédés d'encapsulation développés très récemment, comme le cobroyage ou les lits fluidisés centrifuges affichent soit un faible masquage du goût ou des problèmes, comme par exemple, dans le cas de matières hygroscopiques (l'acide citrique) qui ont tendance à s'agglomérer, empêchant de ce fait le traitement des poudres encapsulées.

D'où il est nécessaire de trouver un procédé de production de poudres inhalables au goût masqué par encapsulation, qui produit une couche d'enrobage mince mais étanche aussi dont la réalisation est simple et non coûteuse.

Contrairement à toute attente, on vient de découvrir que cet objectif est réalisé par un procédé qui consiste à distribuer un solide pulvérulent ayant un diamètre médian des particules d_{50} de 1 à 40 μm , de préférence de 2 à 10 μm , fort préférablement de 4 à 6 μm , dans une solution d'un agent d'enrobage hydrophobe dans un solvant qui ne dissout pas le solide pulvérulent, puis à abaisser la température du mélange résultant afin de causer la précipitation du solide enrobé et, le cas échéant, à isoler le solide enrobé. Dans ce cas, la fraction d'agent d'enrobage peut varier. La marge préférée est comprise entre 50 et 99% en poids (sur la base de la somme de solide pulvérulent et d'agent d'enrobage), de façon à obtenir les plages de taille particulière individuelle des épaisseurs de couche d'agent d'enrobage de 1 à moins que 20 μm , de préférence de 1 à 5 μm , et fort préférablement de 1 à 3 μm .

Le procédé conformément à l'invention convient en principe pour tous les types de solides pulvérents. De préférence, ceux-ci sont des composés actifs, c'est-à-dire des substances du groupe d'agents visant à guérir, soulager ou prévenir des troubles chez les êtres humains ou les animaux comme, par exemple, les médicaments de l'acidose, les analeptiques/antihypoxémiques, les analgésiques/antirhumatismaux, les anthelminthiques, les anti-allergiques, les antianémiques, les antiarythmisants, les antibiotiques/anti-infectieux, les médicaments anti-démence, les antidiabétiques, les antidotes, les antiémétiques/agents antivertigineux, les antiépileptiques, les antihémorragiques, les antihypertoniques, les antihypoglycémiques, les antihypotoniques, les anticoagulants, les antimycotiques, les antiparasitaires, les antiprotozoïques, les antiphlogistiques, les antitussifs/expectorants, les agents anti-artériosclérose, les broncholytiques/antiasthmatiques, les cholagogues et les remèdes de la voie biliaire, les cholinergiques, les corticoïdes, les produits dermatiques, les diurétiques, les stimulants de la circulation sanguine, les agents de sevrage/agents de traitement des maladies relatives à la pharmacodépendance, les inhibiteurs enzymatiques, les préparations pour la déficience enzymatique et les

- protéines de transport, les médicaments fibrinolytiques, les médicaments gériatriques, les antigoutteux, les médicaments gynécologiques, les médicaments contre l'hépatite, les hypnotiques/sédatifs, les immunomodulateurs, les agents cardiaques, les agents coronaires, les laxatifs, les hypolipidémiants, les anesthésiques locaux/médicaments de thérapie neurale, les remèdes du tractus gastro-intestinal, les agents antimigraineux, les myorelaxants, les agents ophtalmiques, les agents de l'ostéoporose/régulateurs du métabolisme du calcium, les agents otologiques, les médicaments psychopharmaceutiques, les agents rhinologiques/agents de traitement de la sinusite, les roborants/toniques, les médicaments de la thyroïde, les hormones sexuelles et leurs inhibiteurs, les agents spasmolytiques/anticholinergiques, les inhibiteurs de l'agrégation thrombocytaire, les agents de la tuberculose, les agents immunomodulateurs naturels, les médicaments urologiques, les médicaments de la thérapie veineuse, les vitamines, les agents cytostatiques, d'autres agents antinéoplasiques et agents protecteurs.
- Les exemples pouvant être mentionnés dans ce contexte sont la boldine, les quinolones, la ciprofloxacine, la féléodipine, le flurbiprofène, l'ibuprofène, le kétoprofène, les macrolides, la nicardipine, la nifédipine, la nimodipine, la nisoldipine, la nitrendipine, la norfloxacine, la moxifloxacine, l'ofloxacine, le paclitaxel, le praziquantel, les sulfonamides et les tétracyclines.
- La matière d'enrobage est une matière hydrophobe. Hydrophobe dans le contexte de cette invention signifie également des matières qui sont insolubles ou solubles dans l'eau uniquement avec des restrictions. La matière d'enrobage doit être virtuellement insoluble à une température de 25°C dans l'eau au pH 6 à 7.5, ou au moins < 1000 mg/kg soluble. De telles matières hydrophobes sont :
- les cires ayant un intervalle de fusion de 30-180°C comme les paraffines, les cires naturelles, les cires d'abeille, la cire de carnauba, les hydrocarbures saturés de forme C_nH_{2n+2} , les cires synthétiques, les cires Fischer-Tropsch, les stéarines, le stéarate de macrogol, et les types de cire chimiquement modifiée, les polymères vinyliques, les cires de Montan et les acides gras de cire de Montan.
 - les résines : les résines hydrocarbures d'origine pétrochimique, les polymères d'hydrocarbures C_9-C_{10} aromatiques insaturés avec et sans phénol, les hydrocarbures C_9-C_{10} aromatiques aliphatiquement modifiés ayant une composante aliphatique insaturée, les résines indène-coumarone, les polymères d'hydrocarbures carbochimiques aromatiques insaturés, la résine indène-coumarone modifiée au phénol, le copolymère d'hydrocarbures C_9-C_{10} carbochimiques insaturés avec phénol,
 - les polyméthacrylates et leurs copolymères
 - les polylactides et des copolymères polylactide-glycolide
 - le chitosane, les produits naturels de substances naturelles contenant de la chitine et leurs modifications chimiques
 - les composés de polyéther insolubles dans l'eau, le polyéther-polysulfone

- des dérivés cellulose chimiquement modifiés, leurs acétates, succinates, sulfonates ayant des propriétés insolubles dans l'eau comme décrit ci-dessus.

Les exemples de tels agents d'enrobage hydrophobes sont la cire de carnauba de Baerlocher GmbH et les cires aussi de Sasol Wax GmbH, par exemple les types
5 5203, 4110, 6202, 6805, C80 et C100, des résines et novolaque des sociétés RÜTGERS Chemicals AG et Ashland-Südchemie-Kernfest GmbH, Eudragite, en particulier les types E, E100 et EPO, de Degussa Röhm, le chitosane de Cognis, l'hydroxypropylméthylcelluloseacétatesuccinate (AQCOAT) de Shin-Etsu AQOAT.

- 10 Les solvants convenant au procédé conformément à l'invention sont, par exemple, des hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques qui sont liquides à la température ambiante, en particulier des alcanes linéaires ou cycliques qui, le cas échéant, peuvent être ramifiés. De même, les solvants organiques appropriés sont
15 particulièrement ceux sélectionnés du groupe d'alcools à chaîne courte ayant 1 à 10 atomes de carbone, comme par exemple le méthanol, l'éthanol, le 2-propanol, les glycols à chaîne courte, comme par exemple, l'éthylène glycol, le 1,2-propylène glycol, les cétones à chaîne courte ayant 3 à 10 atomes de carbone, comme par exemple l'acétone, le 2-butanone, les acides carboxyliques comme par exemple
20 l'acide acétique, les éthers, comme par exemple l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane ou l'éther de méthyle et de tert-butyle, les esters comme par exemple, l'acétate de méthyle, l'acétate d'éthyle ou le formiate de méthyle, les amines hétérocycliques, comme par exemple, les pyridines, les formamides, comme par exemple le diméthylformamide, ou la n-méthylpyrrolidone ou le diméthylsulfoxyde. Les solvants particulièrement préférés sont le n-heptane et le
25 méthylcyclohexane. Les solvants susmentionnés peuvent à chaque fois être utilisés seuls ou dans un mélange.

Après la production d'un mélange de solide pulvérulent, de solvant et d'agent d'enrobage, le solide enrobé est formé en abaissant la température (une précipitation à froid). Typiquement, la production dudit mélange se poursuit à une température de
30 50°C, de préférence de 40 à 100°C.

Pour effectuer la précipitation à froid, à la deuxième étape, un refroidissement est conventionnellement effectué à une température de 20°C, de préférence de 0 à 40°C.

35 La concentration d'agent d'enrobage dans le solvant est conventionnellement environ 5 à 25%, en fonction de la solubilité, plus ou moins aussi. Les solutions saturées doivent être employées. La fraction de solide pulvérulent dudit mélange est généralement 1 à 90%, de préférence 5 à 20%.

Après sa formation, le solide enrobé est isolé par des méthodes connues, par exemple en séchant par atomisation.

- 40 Les particules solides enrobées produites par le procédé conformément à l'invention présentent étonnamment une très mince couche d'enrobage, d'où la taille particulière et, en particulier, le diamètre aérodynamique sont à peine modifiés. Néanmoins, ces particules solides enrobées affichent un masquage réussi du goût.

Ainsi les particules solides enrobées produites par le procédé conformément à l'invention conviennent idéalement pour l'emploi dans les inhalateurs de poudre sèche et les formes posologiques orales qui requièrent un masquage efficace du goût lorsqu'on les croque ou on les mastique.

- 5 La petite taille particulaire, dans le cas de la forme posologique orale, prévient aussi l'ouverture des capsules à la mastication. Ceci est particulièrement avantageux dans les applications comme les comprimés à mâcher et également dans le cas des médicaments pour les animaux et les enfants.

10 Un autre avantage de la phase orale est la sensation améliorée en bouche, puisque les petites particules ne sont pas perçues comme des particules.

L'invention sera illustrée par les exemples ci-après, mais sans s'y limiter à ceux-ci.

Exemples

Exemple 1 (Le praziquantel avec la cire C80)

15 2.8 g de Praziquantel broyé ayant une taille particulaire $< 10 \mu\text{m}$ (distribution granulométrique après l'encapsulation : $d_{90} = 9.0 \mu\text{m}$; $d_{10} = 1.5 \mu\text{m}$, solide dispersé dans du Myritol, 120" ultrasonore, granulomètre Malvern Master, lentille 100 mm) sont remués à 70°C dans une solution de 22.2 g de cire C80 (vendue par Sasol Wax GmbH) dans 200 g d'heptane. Par la suite, la température du mélange résultant est refroidie à 20°C à une vitesse de refroidissement de 10 K/h en remuant

20 avec un disque Mizer de diamètre 57 mm à 500 rpm et les capsules formées sont isolées en séchant par atomisation dans une tour d'atomisation de laboratoire Buechy en utilisant une buse pneumatique de 0.5 mm de diamètre avec une température de l'air admis de 140°C et une température de l'air de sortie de 80°C .

25 Les tailles particulières du Praziquantel encapsulé sont dans la marge de 2-9 μm approximativement (d_{10} et d_{90} , voir ci-dessus). Des tests de goût montrent que le goût amer, après l'application de la formulation sur la langue, n'est pas remarqué même après une période de 10 minutes. Même la mastication de la formulation pendant plusieurs minutes ne libère pas le goût.

Exemple 2a à d (la ciprofloxacine avec la cire de carnauba)

30 Ici aussi le composé actif broyé est remué dans une solution de cire et la température est abaissée afin que la cire se précipite. L'isolation se poursuit de nouveau en séchant par atomisation.

La teneur en composé actif varie entre 5 et 20% :

35 La ciprofloxacine broyée ayant une taille particulaire de 0.5 à 9 μm (d_{10} et d_{90} dans une distribution Q3) est remuée dans une solution de cire de carnauba (vendue par Baerlocher GmbH) selon les proportions ci-dessous (sur la base de l'agent d'enrobage) à 60°C . Par la suite, la température du mélange résultant est refroidie à 20°C à une vitesse de refroidissement de 10 K/h en remuant de façon constante au

40 moyen d'un agitateur de diamètre 60 mm à 450 rpm et les capsules formées sont isolées en séchant par atomisation dans une tour d'atomisation de laboratoire Buechy, d'une manière semblable à l'exemple 1.

2a : 342 g de méthylcyclohexane, 38 g de cire de carnauba, 2 g de ciprofloxacine

2b : 100 g de méthylcyclohexane, 28 g de cire de carnauba, 7 g de ciprofloxacine

2c : 303 g d'heptane, 30 g de cire de carnauba, 1.6 g de ciprofloxacine

2d : 152 g d'heptane, 15 g de cire de carnauba, 3.8 g de ciprofloxacine

- 5 Une image REM des capsules obtenues dans l'exemple 2a est présentée dans la figure 1. Le masquage réussi du goût est établi comme suit : la substance enrobée est placée sur la langue et fond après 10 minutes approximativement. Le goût très amer du composé actif n'est pas remarqué. Par comparaison, un composé actif pur est également testé : le goût amer survient très rapidement et le test du goût doit être
- 10 terminé de façon prématurée.

Exemple 3 (non conforme à l'invention)

- Au moyen des procédés connus, des coacervats de praziquantel avec des agents encapsulants familiers, la gélatine et le CMC sont produits et durcis. Toutefois, ceux-ci ont une libération plus rapide dans l'eau que le composé actif non enrobé, et
- 15 aucun masquage du goût n'est réalisé.

20

25

30

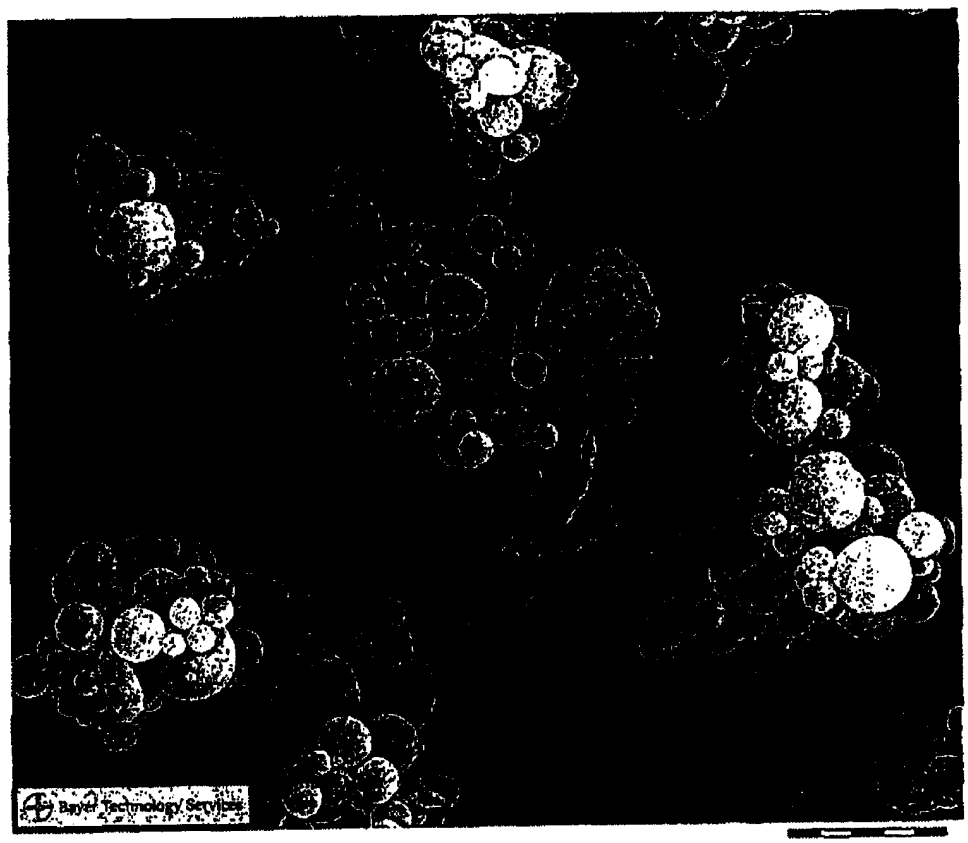
Revendications du brevet

1. Un solide enrobé constitué d'un solide pulvérulent ayant un diamètre des particules de 1 à 40 μm , de préférence de 2 à 10 μm , et fort préférablement de 4 à 6 μm , et un enrobage en matière d'enrobage hydrophobe ayant une fraction de 50 à 99% en poids (sur la base de la somme de solide pulvérulent et d'agent d'enrobage).
2. Le solide enrobé tel revendiqué dans la revendication 1, qui se caractérise par le fait que les épaisseurs de la couche d'agent d'enrobage sont de 1 à moins que 20 μm , de préférence de 1 à 5 μm , et fort préférablement de 1 à 3 μm .
3. Le solide enrobé tel revendiqué dans la revendication 1, qui se caractérise par le fait que le solide pulvérulent est un composé actif.
4. Un procédé de production de solides enrobés tel revendiqué dans l'une des revendications 1 à 3, qui consiste à distribuer un solide pulvérulent ayant un diamètre médian des particules d_{50} de 1 à 40 μm dans une solution d'un agent d'enrobage hydrophobe dans un solvant qui ne dissout pas le solide pulvérulent, puis à abaisser la température du mélange résultant pour causer la précipitation du solide enrobé et, le cas échéant, à isoler le solide enrobé.
5. Le procédé tel revendiqué dans la revendication 2, qui se caractérise par le fait que le solide pulvérulent est un composé actif.
6. Le procédé tel revendiqué dans l'une des revendications 4 ou 5, qui se caractérise par le fait que l'agent d'enrobage hydrophobe est une cire ayant un point de fusion de 30-100°C, de préférence de 50-70°C.
7. Le procédé tel revendiqué dans l'une des revendications 4 à 6, qui se caractérise par le fait que le solvant est l'heptane ou le méthylcyclohexane.
8. Le procédé tel revendiqué dans l'une des revendications précédentes 2 à 8, qui se caractérise par le fait que la production du mélange se poursuit à environ 60°C et que le mélange est par la suite refroidi à environ 20°C.
9. Le procédé tel revendiqué dans l'une des revendications précédentes 2 à 9, qui se caractérise par le fait que l'isolation du solide enrobé se poursuit en séchant par atomisation.
10. L'utilisation d'un solide enrobé tel revendiqué dans l'une des revendications 1 à 3 comme poudre à inhaler ou prise orale.

Nombre de lignes : 277

25/3/056

Figure



10µm