

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42472 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/58; A61K 9/08; A61K 47/26**
- (43) Date de publication : **26.02.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **42472**
- (22) Date de Dépôt : **15.07.2016**
- (30) Données de Priorité : **16.07.2015 US 201514801578**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/066999 15.07.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Marinomed Biotech AG, Hovengasse 25 2100 Korneuburg (AT)**
- (72) Inventeur(s) : **GRASSAUER, Andreas ; PRIESCHL-GRASSAUER, Eva ; BODENTEICH, Angelika ; MOROKUTTI-KURZ, Martina ; NAKOWITSCH, Sabine ; KAINTZ, Cornelia**
- (74) Mandataire : **H&H IP LAW**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16739477.4**
-
- (54) Titre : **MÉTHODE POUR L'AMÉLIORATION DE LA SOLUBILITÉ AQUEUSE DES AGENTS ACTIFS NON-SOLUBLE OU MAL SOLUBLE DANS L'EAU**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé d'augmentation de la solubilité d'un composé organique hydrophobe hydro-insoluble ou légèrement hydrosoluble dans un solvant aqueux consistant à ajouter un constituant saponine choisi dans le groupe constitué par l'escine, la glycyrrhizine, et un extrait de Quillaya saponaria dans ledit solvant aqueux en une proportion suffisante pour déclencher la formation de micelles. Dans une première étape, le composé organique hydrophobe est pré-dissous dans un solvant organique, puis, dans une seconde étape, le solvant organique comprenant le composé pré-dissous est mélangé au solvant aqueux ; après quoi au moins une partie dudit composé organique hydrophobe insoluble ou légèrement soluble est solubilisée et dissoute dans le solvant aqueux, produisant ainsi une composition aqueuse ayant une concentration plus élevée en ledit composé organique dissous en son sein. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques ou cosmétiques comprenant un composé organique hydro-insoluble ou légèrement hydrosoluble dissous dans un solvant aqueux à des concentrations sensiblement plus élevées.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique ou cosmétique comprenant un composé organique hydrophobe insoluble dans l'eau ou légèrement soluble dans l'eau, dissous dans un système solvant aqueux, le procédé comprenant :

- l'addition d'un composant saponine choisi dans le groupe consistant en l'escine et la glycyrrhizine, à un solvant aqueux en une quantité suffisante pour déclencher la formation de micelles ;
- la concentration du composant saponine étant ajustée à une valeur allant de 0,01 à 0,5 % p / v dans le cas de l'escine, et à une valeur allant de 0,1 à 5 % p / v dans le cas de la glycyrrhizine ;
- le solvant aqueux comprenant un système tampon, dont le pH est ajusté à une valeur dans une plage allant de pH 4 à pH 8 ; et
- le composé organique hydrophobe étant déjà présent dans le solvant aqueux avant l'addition du composant saponine ;

ou bien,

dans une première étape, le composé organique hydrophobe étant pré-dissous dans un solvant organique pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, après quoi, dans une seconde étape, le solvant organique comprenant le composé organique hydrophobe pré-dissous est mélangé au solvant aqueux comprenant le composant saponine ; et

- l'addition du dexpanthénol au solvant aqueux à une concentration allant de 0,5 % à 5 % v / v ;

après quoi au moins une partie du composé organique hydrophobe insoluble ou légèrement soluble sera solubilisée et dissoute dans le solvant aqueux par interaction avec le composant saponine pour former des structures de micelles communes dans lesquelles ledit composé sera attaché ou piégé à l'intérieur des micelles formées.

2 - Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'addition du composant saponine est effectuée à une température d'entre 20 et 80 degrés C, ou d'entre 35 et 50°C, ou dans une plage allant de 30 à 40°C.

3 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, dans lequel le solvant organique est choisi dans le groupe consistant en le DMSO, le propylène glycol, le polyéthylène glycol, le carbonate de propylène, le diméthyl isosorbide, les alcools d'acides gras, le monostéarate de triacétine, le distéarate d'éthylène glycol, le monostéarate de glycéryle, le monostéarate de propylène glycol, l'alcool polyvinylique, les carbomères, les détergents polyéthoxylés non ioniques dérivés d'huile de ricin hydrogénée et les dérivés de cellulose modifiés chimiquement.

10 4 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel au moins un autre ingrédient choisi dans le groupe consistant en le propylène glycol, le carraghénane, les dérivés de cellulose et l'acide hyaluronique est ajouté au solvant aqueux.

15 5 - Procédé selon la revendication 4, dans lequel le solvant aqueux comprend du propylène glycol à une concentration allant de 1 à 15 % v / v.

20 6 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le composé organique hydrophobe insoluble dans l'eau ou légèrement soluble dans l'eau est un médicament pharmaceutiquement actif choisi dans le groupe consistant en les analgésiques, les antirhumatismaux, les antiallergiques, les antibiotiques, les chimiothérapeutiques, les antiépileptiques, les antimycotiques, les antipaludiques, les corticoïdes, les dermiques, les hypnotiques, les sédatifs, les immunothérapeutiques, les immunosuppresseurs, les cytokines, les anesthésiques, les médicaments antimigraineux, 25 les hormones parathyroïdes, les régulateurs du métabolisme du calcium, les ophtalmiques, les psychotropes, les hormones sexuelles, les inhibiteurs d'hormones sexuelles, les cytostatiques et les inhibiteurs de métastases.

30 7 - Procédé selon la revendication 1, dans lequel, dans la première étape, le composé organique hydrophobe est pré-dissous dans un solvant organique pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, après quoi, dans une seconde étape, le solvant organique comprenant le composé organique hydrophobe pré-dissous

est mélangé au solvant aqueux comprenant le composant saponine, le procédé comprenant en outre :

- le séchage de la solution aqueuse comprenant le composé organique hydrophobe par lyophilisation ; et
- 5 - la reconstitution du lyophilisat dans un système tampon aqueux supplémenté avec du dexpanthénol.

8 - Composition pharmaceutique ou cosmétique comprenant un composé organique hydrophobe insoluble dans l'eau ou légèrement soluble dans l'eau dans un
10 système solvant aqueux, caractérisée par le fait que :

- le système solvant aqueux comprend un tampon ajusté à une valeur de pH comprise dans une plage allant de pH 4 à pH 8 et un composant saponine choisi dans le groupe consistant en l'escine et la glycyrrhizine à ou au-dessus d'une concentration micellaire critique,
- 15 - la concentration de saponine étant dans une plage allant de 0,01 à 0,5 % p / v dans le cas de l'escine, et dans une plage allant de 0,1 à 5 % p / v dans le cas de la glycyrrhizine, la composition comprenant du dexpanthénol à une concentration allant de 0,5 % à 5 % v / v ; et
- au moins une partie du composé organique insoluble dans l'eau ou légèrement
20 soluble dans l'eau étant dissoute par solubilisation au moyen d'une fixation à des micelles de saponine présentes dans le solvant.

9 - Composition pharmaceutique ou cosmétique selon la revendication 8, caractérisée par le fait que le système solvant aqueux comprend une partie d'un solvant
25 organique choisi dans le groupe consistant en le DMSO, le propylène glycol, les polyéthylène glycols, le carbonate de propylène, le diméthyl isosorbide, les alcools d'acides gras, le monostéarate de triacétine, le distéarate d'éthylène glycol, le monostéarate de glycéryle, le monostéarate de propylène glycol, l'alcool polyvinylique, les carbomères, les détergents polyéthoxylés non ioniques dérivés d'huile de ricin hydrogénée
30 et les dérivés de cellulose modifiés chimiquement.

10 - Composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'une des revendications 8 ou 9, dans laquelle le solvant aqueux comprend du propylène glycol à une concentration allant de 1 à 15 % v / v.

5 11 - Composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins un autre ingrédient choisi dans le groupe consistant en l'iota-carraghénane, le kappa-carraghénane et l'acide hyaluronique.

10 12 - Composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisée par le fait que le composé organique hydrophobe insoluble dans l'eau ou légèrement soluble dans l'eau est un médicament pharmaceutiquement actif choisi dans le groupe consistant en les analgésiques, les antirhumatismaux, les antiallergiques, les antibiotiques, les chimiothérapeutiques, les
15 antiépileptiques, les antimycotiques, les antipaludiques, les corticoïdes, les dermiques, les hypnotiques, les sédatifs, les immunothérapeutiques, les immunosuppresseurs, les cytokines, les anesthésiques, les médicaments antimigraineux, les hormones parathyroïdes, les régulateurs du métabolisme du calcium, les ophtalmiques, les psychotropes, les hormones sexuelles, les inhibiteurs d'hormones sexuelles, les
20 cytostatiques et les inhibiteurs de métastases.

13 - Composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 8 à 12, caractérisée par le fait qu'elle est adaptée pour une administration à une surface muqueuse, en particulier choisie dans le groupe consistant en
25 une surface muqueuse du nez, de la bouche, des yeux, des voies respiratoires, des poumons, de la région génitale et de la région anorectale.