



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

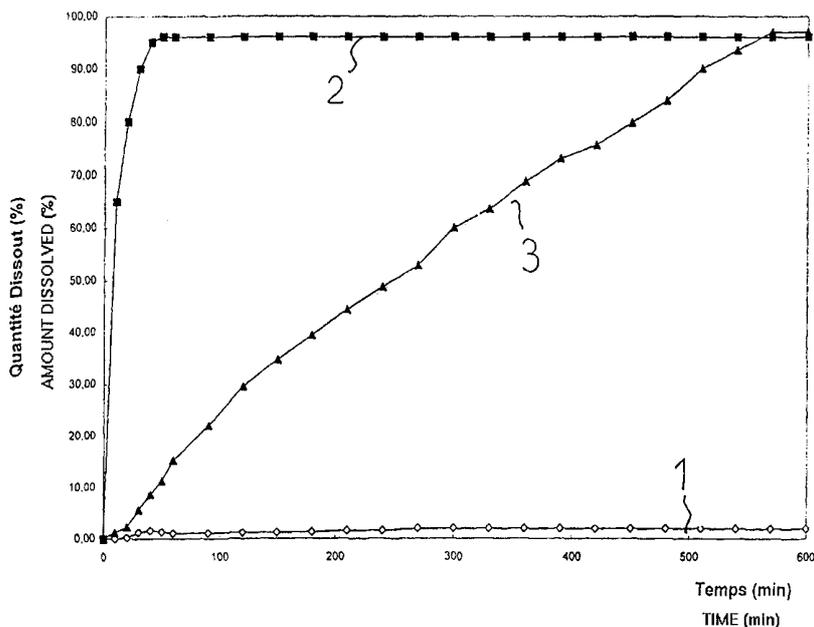
(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 9/48, 9/107	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/07573 (43) Date de publication internationale: 17 février 2000 (17.02.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01889 (22) Date de dépôt international: 30 juillet 1999 (30.07.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/10313 7 août 1998 (07.08.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GATTE-FOSSE S.A. [FR/FR]; 36, chemin de Genas, F-69800 Saint Priest (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BARTHELEMY, Philippe [FR/FR]; 12, allée des Feuillantines, F-69780 Mions (FR). BENAMEUR, Hassan [FR/FR]; 36, rue de la Boutasse, F-69740 Genas-Azieu (FR). (74) Mandataires: VUILLERMOZ, Bruno etc.; Cabinet Laurent & Charras, 20 Rue Louis Chirpaz, Boîte postale 32, F-69131 Ecully (FR).	(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	

(54) Title: COMPOSITION WITH PROLONGED RELEASE OF ACTIVE PRINCIPLE CAPABLE OF FORMING A MICRO-EMULSION

(54) Titre: COMPOSITION A LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPE ACTIF APTE A FORMER UNE MICRO-EMULSION

(57) Abstract

The invention concerns a composition comprising a microemulsion forming system by contact with a hydrophilic phase brought, after ingestion, by the physiological fluid, said microemulsion forming system comprising: at least an active principle; a lipophilic phase; a surfactant (TA); a co-surfactant (CoTA). The invention is characterised in that said composition further comprises an inert polymeric matrix which cannot be ionised at physiological pH, dispersed in the microemulsion forming system before ingestion, said polymeric matrix being capable, after ingestion, of forming on contacting the physiological fluid, a gelled polymeric matrix enabling to release by diffusion, in continuous and prolonged manner the already micro-emulsified active principle.



(57) Abrégé

Composition comprenant un système auto-micro-émulsionnable au contact d'une phase hydrophile apportée, après ingestion, par le liquide physiologique, ledit système auto-micro-émulsionnable comprenant: au moins un actif; une phase lipophile; un agent tensio-actif (TA); un agent cotensio-actif (CoTA); caractérisée en ce que ladite composition comprend en outre une matrice polymérique inerte non ionisable à pH physiologique, dispersée dans le système auto-micro-émulsionnable avant ingestion, ladite matrice polymérique étant apte, après ingestion, à former, au contact du liquide physiologique, une matrice polymérique gélifiée permettant de libérer par diffusion, de façon continue et prolongée l'actif alors micro-émulsionné.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**COMPOSITION A LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPE ACTIF
APTE A FORMER UNE MICRO-EMULSION**

L'invention concerne une composition à libération prolongée de principe
5 actif administrable notamment par voie orale, à usage pharmaceutique ou
cosmétique, apte à former une micro-émulsion avec une phase hydrophile externe,
par exemple le liquide physiologique ou l'eau, tout en libérant progressivement
l'actif qu'elle contient in situ. Elle se rapporte également au procédé de fabrication
de ladite composition.

10

Comme on le sait, une micro-émulsion est une solution homogène, fluide
et stable, constituée de quatre constituants majeurs respectivement une phase
hydrophile, une phase lipophile, au moins un agent tensio-actif (TA) et au moins
un agent cotensio-actif. Les micro-émulsions se distinguent des émulsions et des
15 solutions micellaires notamment de par la taille des gouttelettes dont elles sont
constituées. En effet, la taille des gouttelettes d'une micro-émulsion est comprise
entre 10 et 200 nanomètres (nm) alors qu'elle est inférieure à 10 nm pour une
solution micellaire et supérieure à 200 nm pour une émulsion. Par ailleurs, à la
différence des émulsions, qui sont instables, les micro-émulsions, lesquelles
20 comprennent nécessairement un agent cotensio-actif, sont stables. De plus, on
caractérise une micro-émulsion de par sa transparence plus ou moins accentuée due
à la proportion de lumière réfléchie transmise par un faisceau lumineux, l'intensité
du faisceau lumineux ayant traversé étant inférieure à celle du faisceau incident. La
lumière réfléchie étant plus riche en radiations bleues et violettes, les micro-
25 émulsion finement dispersées prennent un aspect bleuté. C'est l'effet dit
TYNDALL décrit notamment dans l'ouvrage « Emulsions, micro-émulsions,
émulsions multiples » de Jean Poré.

Le Demandeur a décrit dans le document EP-A-0 670 715 une composition
30 formée d'un système vecteur d'actif auto-micro-émulsionable connu sous
l'expression britannique SMEDDS[®], marque déposée par le Demandeur signifiant
Self Micro Emulsifying Drug Delivery System. Ces systèmes sont longuement
décrits dans le document précité et comprennent pour l'essentiel :

- un actif,
- 35 • une phase lipophile constituée d'un mélange de mono-, di- et
triglycérides et des acides gras en C₈-C₁₈ et de mono- et diesters de

polyéthylène glycol présentant une balance hydrophile/lipophile (HLB) inférieure à 16 ;

- un agent tensio-actif (TA) à base de glycérides présentant une HLB inférieure à 16 choisi dans le groupe comprenant les glycérides polyglycolysés saturés en C₈-C₁₀ et les esters oléïques du polyglycérol ;
- un agent cotensio-actif (CoTA) choisi dans le groupe comprenant les esters lauriques du propylène glycol, les esters oléïques du polyglycérol, l'éthyl diglycol et le polyéthylène glycol ;
- le rapport TA-CoTA étant compris entre 0,5 et 6.

10

Certains produits commercialisés par le Demandeur, constitués d'acides gras saturés et/ou insaturés et d'esters de ces acides gras, peuvent être utilisés en tant que phase lipophile, agent tensioactif et agent co-tensioactif, telle que par exemple l'association respectivement de GELUCIRE 44/14, LABRAFAC CM10 et LAUROGLYCOL décrits dans les exemples 1 et 2 du document suscit.

15

Les SMEDDS[®] peuvent se présenter à température ambiante sous forme solide ou liquide, en fonction de la nature même des corps gras qui le composent. Ainsi, si au moins un des corps gras constituant du SMEDDS[®] présente un point de fusion supérieur à la température ambiante (environ 25°C) alors le SMEDDS[®] sera semi-solide à température ambiante. Au contraire, si au moins un corps gras constituant du SMEDDS[®] présente un point de fusion inférieur à environ 25°C, alors le SMEDDS[®] est liquide à température ambiante.

20

En conséquence, les SMEDDS[®] peuvent être incorporés dans des gélules à l'état liquide, éventuellement à chaud, puis, en fonction de la nature de leurs constituants, restent liquides ou deviennent semi-solides à température ambiante.

25

De par la formation de la micro-émulsion in situ, les SMEDDS[®] permettent de solubiliser le principe actif et par conséquent augmenter la biodisponibilité du ou des actifs micro-émulsionnés qu'ils véhiculent. Cependant, la formation de la micro-émulsion confère à la composition des caractéristiques de libération immédiate d'actif micro-émulsionné.

30

35

En d'autres termes, le problème que se propose de résoudre l'invention est de fournir une composition du type SMEDDS® apte à libérer progressivement le ou les actifs qu'elle véhicule, et ce quelle que soit la consistance du SMEDDS® à température ambiante, solide ou liquide.

5

Pour résoudre ce problème, l'invention propose une composition à libération prolongée du principe actif à usage pharmaceutique ou cosmétique destinée à être ingérée comprenant un système auto-micro-émulsionnable au contact d'une phase hydrophile apportée, après ingestion, par le liquide physiologique, ledit

10 système auto-micro-émulsionnable comprenant :

- au moins un actif,
- une phase lipophile constituée d'un mélange de mono-, di- et triglycérides et des acides gras en C₈-C₁₈ et de mono- et diesters de polyéthylène glycol présentant une balance hydrophile/lipophile (HLB) inférieure à 16 ;
- un agent tensio-actif (TA) à base de glycérides présentant une HLB inférieure à 16 choisi dans le groupe comprenant les glycérides polyglycolysés saturés en C₈-C₁₀ et les esters oléïques du polyglycérol ;
- un agent cotensio-actif (CoTA) choisi dans le groupe comprenant les esters d'acides gras du propylène glycol, les esters oléïques du polyglycérol, l'éthyl diglycol et le polyéthylène glycol ;
- le rapport TA-CoTA étant compris entre 0,5 et 6.

15

20

30

La composition de l'invention se caractérise en ce qu'elle comprend en

25 outre une matrice polymérique inerte non ionisable à pH physiologique, dispersée dans le système auto-micro-émulsionnable avant ingestion, ladite matrice polymérique étant apte, après ingestion, à former, au contact du liquide physiologique, une matrice polymérique gélifiée permettant de libérer par diffusion, de façon continue et prolongée, l'actif alors micro-émulsionné.

35

Dans la suite de la description et dans les revendications, par "actif micro-émulsionné", on désigne l'actif solubilisé au coeur de la micro-émulsion, c'est-à-dire dans sa zone hydrophobe.

De même, par l'expression « liquide physiologique », on désigne le milieu physiologique in vivo, tel qu'il se présente après ingestion de la composition et dont le pH variera en fonction de l'état du tractus gastro-intestinal.

5 Cependant, au stade expérimental, c'est-à-dire sans ingestion de la composition, le liquide physiologique est remplacé par de l'eau ou un milieu physiologique in vitro reconstitué. Dans ce cas, la micro-émulsion se formera au simple contact de la phase aqueuse.

10 Dans la suite de la description et dans les revendications, par l'expression "glycérides polyglycolysés", on désigne un mélange de mono-, di- et triglycérides et de mono- et diesters de polyéthylène glycol (PEG) de poids moléculaire compris de préférence entre 200 et 600, éventuellement de glycérol et de PEG libre, dont on règle la valeur HLB par longueur de la chaîne du PEG et dont on règle le point de
15 fusion par la longueur des chaînes des acides gras, du PEG et des degrés de saturation des chaînes grasses, donc de l'huile de départ.

De même, par l'expression "acides gras en C₈ à C₁₈", que l'on écrit aussi C₈-C₁₈, on désigne des mélanges en proportions significatives et variables des
20 acides capryliques (C₈), capriques (C₁₀), lauriques (C₁₂), myristiques (C₁₄), palmitiques (C₁₆) et stéariques (C₁₈), lorsque ces acides sont saturés et les acides insaturés correspondants en C₈-C₁₈.

Il est rappelé que les proportions de ces acides gras peuvent varier en
25 fonction des huiles de départ.

Dans une forme préférée de réalisation de l'invention, l'agent cotensio actif est choisi dans le groupe comprenant les esters lauriques du propylène glycol, les esters capriques du propylène glycol et les esters palmitiques du propylène
30 glycol.

En d'autres termes, l'invention consiste à incorporer une matrice polymérique inerte au sein d'un système auto-micro-émulsionnable. Ledit système auto-micro-émulsionnable forme alors une micro-émulsion après ingestion, au contact du liquide physiologique, permettant ainsi par diffusion à travers la matrice
5 alors gélifiée au contact du liquide physiologique de libérer progressivement de façon continue et régulière le ou les actifs micro-émulsionnés.

En pratique, lorsque la composition de l'invention est formulée en gélules, après ingestion, la gélule se dissout au contact des fluides digestifs, entraînant
10 parallèlement la formation d'une petite fraction de micro-émulsion, puisque l'eau entre progressivement en contact avec le SMEDDS®. Il s'ensuit qu'une faible partie du principe actif est alors microémulsionnée, puis le principe actif microémulsionné libéré.

15 Concomitamment, le polymère va progressivement s'hydrater, puis se gélifier, entraînant ainsi la formation d'une couche visqueuse, dont le volume va progressivement augmenter pour former une matrice à partir de laquelle la micro-émulsion est libérée par diffusion. La barrière gélifiée ainsi constituée s'oppose donc à la libération rapide du principe actif micro-émulsionné et en contrôlant la
20 pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur, permet de libérer progressivement ledit principe actif micro-émulsionné.

Par ailleurs, dans le cas où le SMEDDS® comprend des corps gras de HLB > 10, on a constaté que de façon tout-à-fait surprenante la matrice
25 polymérique est gélifiée seulement après ingestion, c'est-à-dire au contact du liquide physiologique, alors qu'on aurait pu s'attendre à ce que la gélification intervienne avant l'ingestion au seul contact des constituants du SMEDDS®, dont la valeur HLB très élevée (> 10) avait pu entraîner la solvataion du polymère, et ainsi conduire à la formation d'un gel.

30

35

De plus, il n'était pas évident que le taux de libération d'actif ne fluctue pas en fonction des conditions hydrodynamiques, c'est-à-dire en fonction de la motilité intestinale, notamment par érosion de la matrice, comme cela se produit pour les systèmes monolithiques. Au contraire, la composition selon l'invention présente
5 l'avantage d'être indépendante des conditions hydrodynamiques, puisque la matrice au contact du liquide physiologique gonfle et forme un réseau continu, permettant de libérer les micelles constituant la micro-émulsion.

Dans une première forme de réalisation de l'invention, pour que la matrice
10 polymérique forme un réseau hydraté et donc un gel au contact du liquide physiologique, la matrice polymérique est choisie dans le groupe comprenant les polymères cellulosiques.

Selon cette forme de réalisation, la matrice polymérique a un poids
15 moléculaire inférieur à un million.

Pour un poids moléculaire supérieur à un million, la viscosité de la composition est trop élevée et la libération du SMEDDS® est améliorée

20 Avantageusement, le poids moléculaire de la matrice polymérique est compris entre 80 000 et 800 000.

Dans une seconde forme de réalisation de l'invention, la matrice polymérique est choisie dans le groupe comprenant les polymères acryliques. Tous
25 les polymères acryliques susceptibles de gonfler au contact d'une phase aqueuse pourront convenir.

Dans une troisième forme de réalisation de l'invention, la matrice polymérique est choisie dans le groupe comprenant les polysaccharides non
30 cellulosiques, par exemple les gommes.

Lorsque l'on désire incorporer dans le SMEDDS® un actif hydrophobe, on met en oeuvre une matrice polymérique hydrophile choisie dans le groupe comprenant l'hydroxypropyl cellulose, l'hydroxypropylméthyl cellulose, la
35 méthylcellulose seuls ou en mélange.

De même, lorsque l'on désire incorporer un actif hydrophile dans le SMEDDS®, on met en oeuvre une matrice polymérique hydrophobe du type éthyl cellulose.

5 La composition de l'invention permet ainsi de mettre en oeuvre des actifs hydrophiles indépendamment de leur hydrosolubilité, puisque la libération de l'actif n'est pas réalisé en fonction de son hydrosolubilité, mais par diffusion de micelles, l'actif étant préalablement présenté au sein d'une forme de SMEDDS®.

10 Pour provoquer la gélification de la matrice polymérique au contact du liquide physiologique, tout en assurant la formation de la micro-émulsion, la matrice polymérique inerte représente de 0,5 à 40 % en poids de la composition totale.

15 Pour une concentration inférieure à 0,5 %, on n'observe pas de gélification de la matrice au contact du liquide physiologique. Au contraire, pour une concentration en matrice supérieure à 40 %, la solution devient trop visqueuse.

Avantageusement, la concentration en matrice polymérique est comprise
20 entre 5 et 25 % en poids de la composition totale.

L'invention se rapporte également au procédé pour la fabrication de la composition.

25 Selon ce procédé :

- on prépare tout d'abord un système auto-micro-émulsionnable en mélangeant, le cas échéant tout en chauffant, sous agitation, l'actif, la phase lipophile, l'agent tensio-actif et l'agent cotensio-actif ;
- puis, toujours sous agitation, on disperse progressivement la matrice
30 polymérique sous forme de poudre au sein dudit système auto-micro-émulsionnable.

La composition de l'invention, qui à température ambiante, est à l'état liquide ou semi-solide en fonction de la nature des constituants du SMEDDS®, sera
35 formulée en gélule.

Dans ce cas, celles-ci seront remplies de la composition de l'invention à l'état liquide, éventuellement préalablement chauffée, laquelle lors du refroidissement et en fonction de la composition du SMEDDS® pourra se solidifier à température ambiante.

5

L'invention concerne donc également la gélule incorporant le SMEDDS® à libération prolongée décrit ci-avant.

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront mieux de
10 l'exemple de réalisation suivant à l'appui des figures annexées.

La figure 1 est une représentation schématique du système de libération de l'actif à partir de la composition de l'invention.

La figure 2 est une représentation des courbes de dissolution
15 d'indometacine à pH 1,2 pour l'indometacine seule, l'indometacine formulée sous forme de SMEDDS® tel que décrit dans le document EP-A-0 670 715 et l'indometacine formulée sous forme de SMEDDS® à libération prolongée tel que décrit dans la présente invention.

20 Exemple 1

Comme déjà dit, la figure 1 montre le fonctionnement de la matrice polymérique dispersée dans une formule de type SMEDDS®, la composition obtenue se présentant sous forme de gélule.

25 Sur la figure 1a, on a représenté une gélule (1) renfermant une matrice polymérique (2) répartie de façon homogène et à l'état sec dans la masse et un système auto-micro émulsionnable (3) ou SMEDDS®.

Comme le montre la figure 2a, au contact de la phase hydrophile, c'est-à-
30 dire du liquide physiologique, la gélule (1) est dissoute, ce qui permet au liquide physiologique de s'introduire au sein du mélange de polymère et de SMEDDS®.

Au contact de l'eau, la matrice polymérique forme progressivement en se structurant une barrière gélifiée (4).

35

Comme le montre la figure 1c, la matrice polymérique se déstructure progressivement permettant ainsi de libérer lentement le SMEDDS®.

Exemple 2

5

L'essai suivant a été réalisé en laboratoire en mettant en oeuvre l'eau comme milieu physiologique.

- Fabrication de la composition de l'invention sous forme de gélule

10

Dans cet exemple, on prépare un SMEDDS® dont la composition est la suivante :

	tensioactif	LABRASOL	43,40 %
	cotensioactif	PLUROLOLEIQUE	14,40 %
15	phase lipophile	LABRAFIL WL2609BS	38,40 %
	principe actif	INDOMETACINE	4 %.

De façon connue, les constituants du SMEDDS® sont mélangés à température ambiante sous agitation comprise entre 60 et 100 tours par minute.

20

On disperse ensuite progressivement toujours sous agitation la matrice polymérique constituée d'Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) représentant 20% de la composition finale.

25

On obtient une préparation liquide qui est ensuite formulée en gélules.

- Courbes de dissolution

30 Sur la figure 2, on a représenté les courbes de dissolution de l'indometacine lorsque l'actif est seul (courbe 1), se présente sous forme de SMEDDS® à libération immédiate (courbe 2), ou se présente sous forme de SMEDDS® à libération prolongée selon l'invention (courbe 3).

35 Comme le montre cette figure, l'indometacine dont on sait qu'elle est insoluble à pH acide (courbe 3), peut être rendue parfaitement disponible lorsqu'elle est incorporée dans un SMEDDS® (courbe 1 et 2).

Comme le montre la courbe 2, la composition de l'invention présente des caractéristiques de libération prolongée et ce malgré le fait que le SMEDDS® se présente à l'état liquide à température ambiante.

5

- Caractérisation de la micro-émulsion formée par la composition de l'invention

Effet TYNDALL

10

La microémulsion obtenue in vitro présente un aspect bleuté qui correspond à l'effet TYNDALL.

15

Taille des gouttelettes formant la micro-émulsion

On a mesuré par spectroscopie à corrélation de photons la taille des gouttelettes de la micro-émulsion obtenue in vitro lorsque la composition de l'invention est mise au contact d'une phase aqueuse.

20

La taille moyenne des gouttelettes obtenue est de 25 nanomètres.

Les avantages de l'invention ressortent bien de la description ci-avant.

25

On notera en particulier la possibilité d'incorporer des SMEDDS® au sein de formes à libération prolongée permettant d'augmenter la biodisponibilité de l'actif.

30

On note également que de façon tout à fait surprenante, la composition de l'invention présente une structure telle qu'elle permet de libérer progressivement le principe actif in vivo et ce même si le SMEDDS® se présente sous forme de liquide à température ambiante.

REVENDICATIONS

1/ Composition destinée à être ingérée comprenant un système auto-micro-
5 émulsionnable au contact d'une phase hydrophile apportée, après ingestion, par le
liquide physiologique, ledit système auto-micro-émulsionnable comprenant :

- au moins un actif ;
- une phase lipophile constituée d'un mélange de mono-, di- et triglycérides
avec des acides gras en C₈-C₁₈ et de mono- et diesters de polyéthylène
10 glycol présentant une balance hydrophile/lipophile (HLB) inférieure à
16 ;
- un agent tensio-actif (TA) à base de glycérides présentant une HLB
inférieure à 16 choisi dans le groupe comprenant les glycérides
polyglycolysés saturés en C₈-C₁₀ et les esters oléïques du polyglycérol ;
- 15 • un agent cotensio-actif (CoTA) choisi dans le groupe comprenant les
esters d'acides gras du propylène glycol, les esters oléïques du
polyglycérol, l'éthyl diglycol et le polyéthylène glycol ;
- le rapport TA-CoTA étant compris entre 0,5 et 6 ;

caractérisée en ce que ladite composition comprend en outre une matrice
20 polymérique inerte non ionisable à pH physiologique, dispersée dans le système
auto-micro-émulsionnable avant ingestion, ladite matrice polymérique étant apte,
après ingestion, à former, au contact du liquide physiologique, une matrice
polymérique gélifiée permettant de libérer par diffusion, de façon continue et
prolongée l'actif alors micro-émulsionné.

25

2/ Composition selon la revendication 1, caractérisée ce que l'agent
cotensio-actif est choisi dans le groupe comprenant les esters lauriques du
propylène glycol, les esters capriques du propylène glycol et les esters palmitiques
du propylène glycol.

30

3/ Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée ce
que la matrice polymérique est choisie dans le groupe comprenant les polymères
cellulosiques.

35

4/ Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le poids
moléculaire de la matrice polymérique est inférieur à un million.

5/ Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le poids moléculaire de la matrice polymérique est compris entre 80 000 et 800 000.

5 6/ Composition selon l'une des revendications 2 à 5, caractérisée en ce que la matrice polymérique est hydrophile et choisie dans le groupe comprenant l'hydroxypropyl cellulose, l'hydroxypropylméthyl cellulose, le méthyl cellulose seuls ou en mélange.

10 7/ Composition selon l'une des revendications 2 à 5, caractérisée en ce que la matrice polymérique est hydrophobe et constituée d'éthyl cellulose.

8/ Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la matrice polymérique est choisie dans le groupe comprenant les polymères
15 acryliques susceptibles de gonfler au contact d'une phase aqueuse.

9/ Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la matrice polymérique est choisie dans le groupe comprenant les polysaccharides non cellulosiques.

20

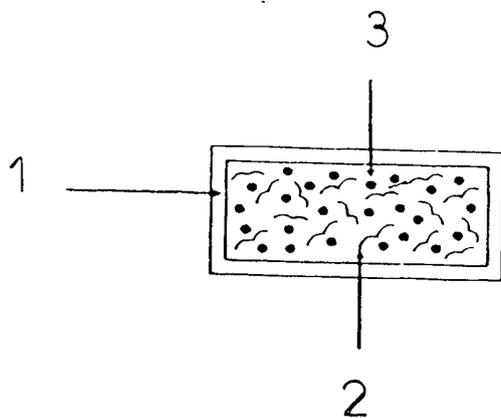
10/ Composition selon l'une des revendications 2 à 9, caractérisée en ce que la matrice polymérique inerte représente de 0,5 à 40 % en poids de la composition totale.

25 11/ Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que la matrice polymérique inerte représente de 5 à 25 % en poids de la composition totale.

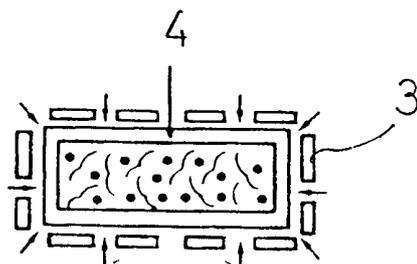
12/ Procédé pour la fabrication de la composition objet des revendications 1 à 11, dans lequel :

- 30
- on prépare tout d'abord un système auto-micro-émulsionnable en mélangeant, le cas échéant tout en chauffant, sous agitation, une phase lipophile, un agent tensio-actif et un agent cotensio-actif ;
 - puis, toujours sous agitation, on disperse progressivement la matrice polymérique sous forme de poudre au sein dudit système auto-micro-émulsionnable.
- 35

13/ Gélule incorporant la composition objet de l'une des revendications 1 à 11.

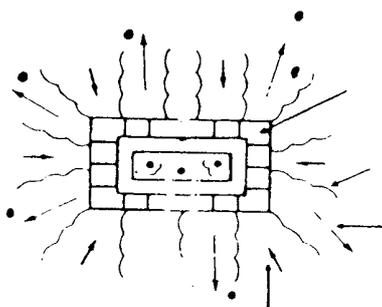


1a



1b

FIG 1



1c

2 / 2

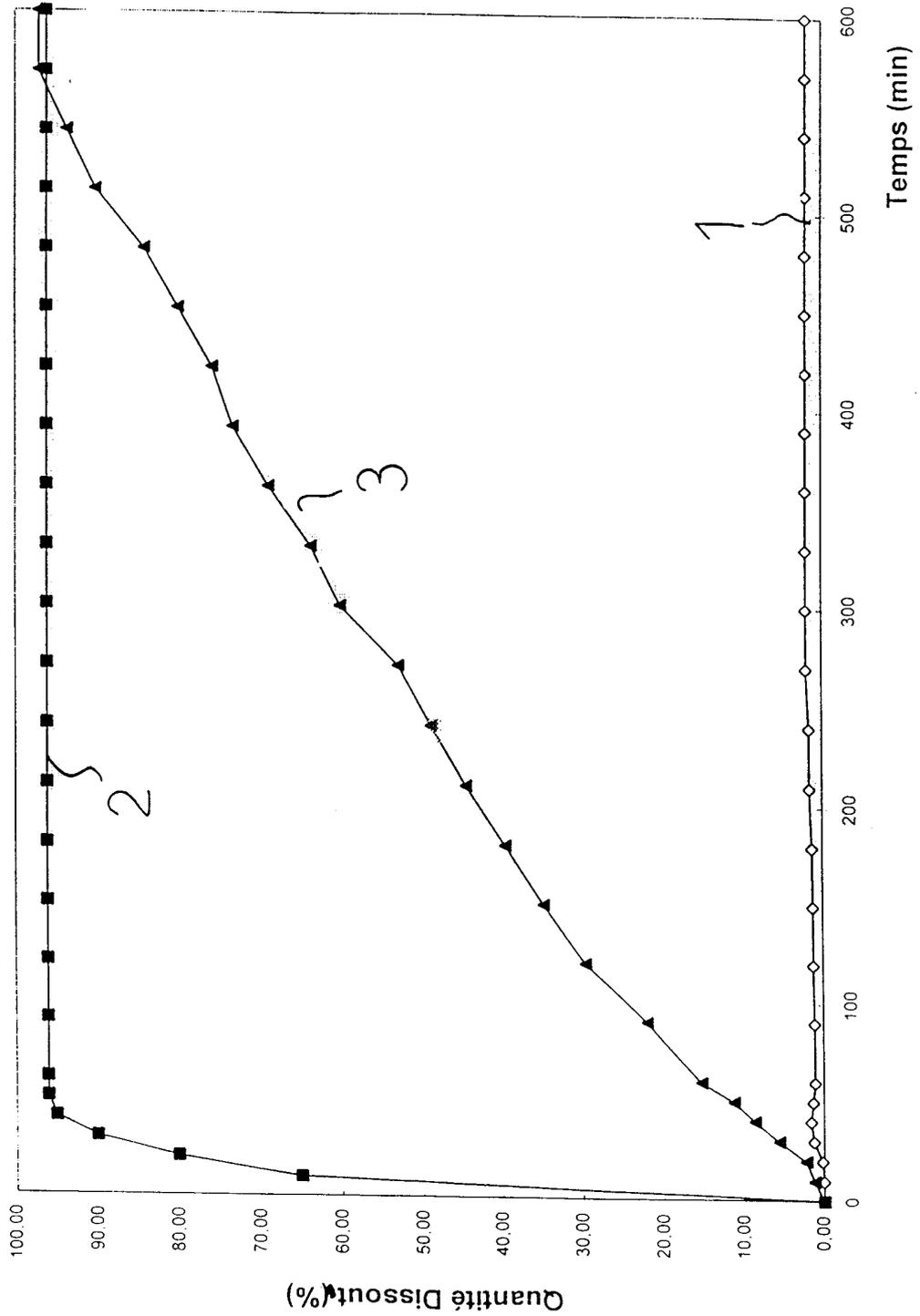


FIG.2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/48 A61K9/107				
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)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
P,X	WO 99 12528 A (SMB TECHNOLOGY) 18 March 1999 (1999-03-18) page 5, line 19 -page 19, line 24 ---	1-8, 10-13		
X	WO 96 21439 A (GALEPHAR P.R. INC.) 18 July 1996 (1996-07-18) the whole document ---	1-3,6, 10-13		
Y	WO 95 08983 A (GATTEFOSSÉ S.A.) 6 April 1995 (1995-04-06) the whole document & EP 0 670 715 A cited in the application ---	1-6, 10-13		
Y	EP 0 222 614 A (ELI LILLY AND COMPANY) 20 May 1987 (1987-05-20) page 3; example 3 ---	1-6, 10-13		
-/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.				
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.				
° Special categories of cited documents :				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> "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 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> "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 </td> </tr> </table>			"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
"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	Date of mailing of the international search report			
5 November 1999	12/11/1999			
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 Benz, K			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01889

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 806 202 A (ADIR ET COMPAGNIE) 12 November 1997 (1997-11-12) the whole document ---	1-3,6, 10-13
Y	US 5 206 219 A (DESAI) 27 April 1993 (1993-04-27) column 1, line 5 - line 11 column 4, line 52 - line 62 column 6 -column 11; examples 1,2,4 -----	1-3,6, 10-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01889

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9912528 A	18-03-1999	BE 1011363 A	03-08-1999
WO 9621439 A	18-07-1996	US 5545628 A	13-08-1996
		AU 4380896 A	31-07-1996
		CA 2210985 A	18-07-1996
		EP 0801562 A	22-10-1997
		JP 10511959 T	17-11-1998
WO 9508983 A	06-04-1995	FR 2710535 A	07-04-1995
		AT 152613 T	15-05-1997
		DE 69403057 D	12-06-1997
		DE 69403057 T	14-08-1997
		EP 0670715 A	13-09-1995
		ES 2101574 T	01-07-1997
EP 222614 A	20-05-1987	US 4797286 A	10-01-1989
		AU 591723 B	14-12-1989
		AU 6501586 A	21-05-1987
		CA 1279261 A	22-01-1991
		JP 62114911 A	26-05-1987
		US 4847092 A	11-07-1989
		US 5112619 A	12-05-1992
EP 806202 A	12-11-1997	FR 2748209 A	07-11-1997
		AU 1999197 A	13-11-1997
		CA 2204475 A	06-11-1997
		CN 1171270 A	28-01-1998
		HU 9700842 A	28-08-1998
		JP 10045629 A	17-02-1998
		NO 972068 A	07-11-1997
		NZ 314740 A	25-11-1998
		PL 319808 A	10-11-1997
US 5206219 A	27-04-1993	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 99/01889

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K9/48 A61K9/107				
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)				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
P, X	WO 99 12528 A (SMB TECHNOLOGY) 18 mars 1999 (1999-03-18) page 5, ligne 19 -page 19, ligne 24 ---	1-8, 10-13		
X	WO 96 21439 A (GALEPHAR P.R. INC.) 18 juillet 1996 (1996-07-18) le document en entier ---	1-3, 6, 10-13		
Y	WO 95 08983 A (GATTEFOSSÉ S.A.) 6 avril 1995 (1995-04-06) le document en entier & EP 0 670 715 A cité dans la demande ---	1-6, 10-13		
Y	EP 0 222 614 A (ELI LILLY AND COMPANY) 20 mai 1987 (1987-05-20) page 3; exemple 3 ---	1-6, 10-13		
-/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents				
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe				
° Catégories spéciales de documents cités:				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> "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 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> "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 "&" document qui fait partie de la même famille de brevets </td> </tr> </table>			"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 "&" document qui fait partie de la même famille de brevets
"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 "&" document qui fait partie de la même famille de brevets			
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale			
5 novembre 1999	12/11/1999			
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé			
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	Benz, K			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 99/01889

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 806 202 A (ADIR ET COMPAGNIE) 12 novembre 1997 (1997-11-12) le document en entier -----	1-3,6, 10-13
Y	US 5 206 219 A (DESAI) 27 avril 1993 (1993-04-27) colonne 1, ligne 5 - ligne 11 colonne 4, ligne 52 - ligne 62 colonne 6 -colonne 11; exemples 1,2,4 -----	1-3,6, 10-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relat. aux membres de familles de brevets

Dr. n de Internationale No

PCT/FR 99/01889

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9912528 A	18-03-1999	BE 1011363 A	03-08-1999
WO 9621439 A	18-07-1996	US 5545628 A AU 4380896 A CA 2210985 A EP 0801562 A JP 10511959 T	13-08-1996 31-07-1996 18-07-1996 22-10-1997 17-11-1998
WO 9508983 A	06-04-1995	FR 2710535 A AT 152613 T DE 69403057 D DE 69403057 T EP 0670715 A ES 2101574 T	07-04-1995 15-05-1997 12-06-1997 14-08-1997 13-09-1995 01-07-1997
EP 222614 A	20-05-1987	US 4797286 A AU 591723 B AU 6501586 A CA 1279261 A JP 62114911 A US 4847092 A US 5112619 A	10-01-1989 14-12-1989 21-05-1987 22-01-1991 26-05-1987 11-07-1989 12-05-1992
EP 806202 A	12-11-1997	FR 2748209 A AU 1999197 A CA 2204475 A CN 1171270 A HU 9700842 A JP 10045629 A NO 972068 A NZ 314740 A PL 319808 A	07-11-1997 13-11-1997 06-11-1997 28-01-1998 28-08-1998 17-02-1998 07-11-1997 25-11-1998 10-11-1997
US 5206219 A	27-04-1993	AUCUN	