

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 872 429**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **04 07403**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 9/22** (2006.01), A 61 K 38/28, 31/192

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 02.07.04.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 06.01.06 Bulletin 06/01.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *ELLIPSE PHARMACEUTICALS  
Société anonyme* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : LACAZE SAINT JEAN CATHERINE,  
GRISLAIN LUC, BERGUA THOMAS, BOUTIGNON  
FRANCOIS, DEMAZEAU GERARD et LARGETEAU  
ALAIN.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : ERNEST GUTMANN YVES PLASSE-  
RAUD SAS.

⑤4 **PROCEDE DE FABRICATION D'UNE FORME PHARMACEUTIQUE A LIBERATION CONTROLEE CONTENANT  
AU MOINS UN PRINCIPE ACTIF.**

⑤7 Procédé de fabrication d'une forme pharmaceutique  
administrable ou implantable à libération contrôlée, conte-  
nant au moins un principe actif, ce procédé consistant à mé-  
langer le ou les principes actifs à un vecteur comprenant un  
ou plusieurs excipients et à soumettre le mélange à un trai-  
tement par haute pression isostatique à une pression com-  
prise entre 100 et 700 MPa pendant une durée comprise  
entre 1 et 60 minutes, pour former la forme pharmaceutique.

Forme pharmaceutique obtenue par ce procédé et ad-  
ministrable ou implantable par voie orale, nasale, parenté-  
rale, vaginale, rectale ou ophtalmique.

FR 2 872 429 - A1



**Procédé de fabrication d'une forme pharmaceutique  
à libération contrôlée contenant au moins un principe actif**

La présente invention concerne un procédé de fabrication d'une  
5 forme pharmaceutique biodégradable ou non, utilisée pour la libération  
contrôlée d'au moins un principe actif.

Une telle forme pharmaceutique est administrée ou implantée dans  
l'organisme par voie orale, parentérale, ou autre, et est destinée à se  
décomposer et à libérer au moins un principe actif dans le corps du patient  
10 de façon contrôlée, c'est-à-dire avec des cinétiques prédéterminées de  
libération du ou des principes actifs et de décomposition de la matrice qui  
contient le ou les principes actifs.

Toutefois, on constate que la plupart des formes pharmaceutiques  
ou implants préparés par les procédés connus par l'homme de l'art  
15 (extrusion, microencapsulation, etc.), libèrent instantanément après leur  
administration, une grande partie du ou des principes actifs qu'ils  
renferment puis présentent ensuite une cinétique de libération du ou des  
principes actifs relativement stable.

Cette libération instantanée appelée « effet de décharge » (de  
20 l'anglais « burst effect ») provoque donc une libération rapide et importante  
du ou des principes actifs dans le corps du patient et réduit  
considérablement la durée de vie effective de l'implant.

La libération instantanée d'une quantité relativement importante de  
principe actif présente de nombreux inconvénients tels que l'apparition  
25 d'effets toxiques systémiques ou locaux, ainsi que des pertes économiques  
et thérapeutiques importantes car la durée du traitement par l'implant est  
par conséquent réduite.

De nombreux procédés ont été proposés pour empêcher ou limiter  
cette libération instantanée tels que l'élimination du ou des principes actifs  
30 situés sur la surface de l'implant, le recouvrement de l'implant avec une  
couche ne comprenant pas de principe actif, la modification de la surface

de l'implant, la répartition prédéterminée du ou des principes actifs dans l'implant, la composition et la morphologie du ou des excipients utilisés pour former la matrice, etc.

5 Toutes ces techniques sont chères, complexes à mettre en œuvre et ne répondent pas de façon satisfaisante à l'exigence de libération contrôlée du principe actif.

L'invention a notamment pour but d'apporter une solution simple, économique et efficace à ce problème.

10 Elle propose à cet effet un procédé de fabrication d'une forme pharmaceutique administrable ou implantable à libération contrôlée, contenant au moins un principe actif, ce procédé consistant à mélanger le ou les principes actifs à un vecteur comprenant un ou plusieurs excipients, caractérisé en ce qu'il consiste en outre à soumettre le mélange à un traitement par haute pression isostatique à une pression comprise entre  
15 100 et 700 MPa pendant une durée comprise entre 1 et 60 minutes, pour former la forme pharmaceutique.

On entend par vecteur, un ou plusieurs excipients pulvérulents mélangés avec le ou les principes actifs qui, après compression, forment la matrice à l'intérieur de laquelle le ou les principes actifs sont dispersés.

20 On entend par compression isostatique, l'application d'une même pression en tout point du volume à l'intérieur d'une enceinte dans laquelle l'échantillon à traiter est immergé. L'échantillon se présente sous la forme d'un mélange pulvérulent placé à l'intérieur d'un moule adapté à la compression isostatique, par exemple en élastomère. L'échantillon est  
25 alors placé dans l'enceinte d'une presse isostatique pour traitement par haute pression.

Le traitement par haute pression isostatique permet de limiter voire d'annuler la libération instantanée par « effet de décharge » du ou des principes actifs qui se produit lors de l'administration ou de l'implantation de  
30 la forme pharmaceutique dans le corps du patient. Il permet en outre de ralentir la cinétique de libération du ou des principes actifs à l'intérieur du

corps du patient.

Ainsi, le risque de toxicité dû à une trop forte concentration locale en principe actif est considérablement réduit et la connaissance de la cinétique de libération du ou des principes actifs permet d'améliorer un traitement  
5 thérapeutique tel que le traitement d'un cancer.

La cinétique de libération du ou des principes actifs dépend de la pression utilisée lors du traitement ainsi que de la durée du traitement.

Le procédé selon l'invention présente donc l'avantage d'être simple à réaliser et à mettre en œuvre. Il permet de fabriquer une forme  
10 pharmaceutique biodégradable ou non, particulièrement adaptée à une administration ou une implantation par voie orale, nasale, parentérale, vaginale, rectale, ophtalmique ou autre.

Le procédé est particulièrement adapté à une matrice pulvérulente et est généralement réalisé à température ambiante. Toutefois, en fonction  
15 des constituants de la matrice et du ou des principes actifs utilisés, le traitement par haute pression isostatique peut être réalisé à une température différente de la température ambiante, par exemple comprise entre 20 et 100°C.

Selon une autre caractéristique de l'invention, le procédé comprend  
20 une étape de traitement du mélange par compression uniaxiale avant l'étape de traitement par haute pression isostatique. La compression uniaxiale est réalisée à une pression comprise entre 10 et 200 MPa.

On entend par compression uniaxiale, l'application d'une pression transmise par le mouvement axial de poinçons sur le mélange pulvérulent  
25 du ou des excipients pour former la matrice qui contient le ou les principes actifs. On utilise alors des machines à comprimer alternatives ou rotatives connues de l'homme de l'art.

Conformément à la présente invention, l'échantillon précité peut se présenter sous la forme d'un comprimé obtenu par compression uniaxiale,  
30 ou bien sous la forme d'un mélange pulvérulent placé à l'intérieur d'un moule adapté à la compression isostatique.

Les excipients sont de préférence choisis parmi des dérivés osidiques, des dérivés vinyliques, des polymères de l'acide acrylique, des agents de lubrification et d'écoulement et des polymères biodégradables synthétiques et naturels.

5 Le ou les principes actifs peuvent être de tout type et en particulier de nature peptidique, protéinique ou non tels que l'insuline, des anti-corps, ou toute autre substance chimique possédant des propriétés pharmacologiques telle que l'ibuprofène par exemple.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à  
10 la lecture de la description suivante faite à titre d'exemple non limitatif et en référence aux dessins annexés dans lesquels :

- la figure 1 est un graphe représentant l'évolution en fonction du temps du pourcentage cumulé de l'ibuprofène dissous à partir d'un comprimé obtenu par compression uniaxiale à 50 MPa, ou par compression par haute  
15 pression isostatique à 50 MPa;

- la figure 2 est un graphe représentant l'évolution en fonction du temps du pourcentage cumulé de l'ibuprofène dissous à partir d'un comprimé obtenu par compression uniaxiale à 150 MPa, ou par compression par haute pression isostatique à 150 MPa;

20 - la figure 3 est un graphe représentant l'évolution en fonction du temps du pourcentage cumulé d'insuline dissoute à partir d'un implant biodégradable obtenu par compression uniaxiale seule, ou par compression uniaxiale suivie d'un traitement par haute pression isostatique ;

- la figure 4 est un graphe représentant l'évolution en fonction du temps du  
25 pourcentage cumulé d'insuline dissoute à partir d'un implant biodégradable obtenu par compression par haute pression isostatique à une température de 25°C ou à une température de 50°C.

Un implant biodégradable est une forme galénique administrée par voie parentérale à un patient en vue d'une action thérapeutique prolongée.

30 L'action thérapeutique est assurée par la libération contrôlée d'au moins un principe actif contenu dans l'implant au niveau d'une zone

prédéterminée du patient. Cette libération contrôlée implique la connaissance de la cinétique de libération du ou des principes actifs dans le milieu physiologique correspondant et de la cinétique de décomposition de la matrice qui contient le ou les principes actifs.

5 La connaissance de la cinétique de libération de principe actif est toutefois limitée par l'existence d'un « effet de décharge » qui provoque la libération instantanée d'une majeure partie de la quantité de principe actif contenue dans l'implant juste après son administration ou son implantation dans le corps d'un patient.

10 Plusieurs raisons peuvent être à l'origine de cet « effet de décharge ». Il peut s'agir des conditions de fabrication de l'implant, de ses caractéristiques de surface, de la géométrie de l'implant, des interactions physico-chimiques entre les constituants de la matrice et le ou les principes actifs, de la morphologie des excipients pulvérulents utilisés ou de la  
15 porosité de l'implant.

Le procédé selon l'invention, qui permet de limiter voire d'annuler l'« effet de décharge » du ou des principes actifs, consiste tout d'abord à préparer un implant contenant au moins un principe actif, en mélangeant le ou les principes actifs à des excipients sous forme pulvérulente, et à traiter  
20 l'implant par haute pression isostatique à une pression comprise entre 100 et 700 MPa pendant une durée comprise entre 1 et 60 minutes.

Ce traitement par haute pression isostatique permet notamment de réduire les dimensions de l'implant et donc d'augmenter la compacité des poudres qui le composent. La porosité de l'implant doit être suffisamment  
25 diminuée de telle sorte que les pores des poudres et de l'implant présentent des dimensions sensiblement inférieures à celles des molécules de principe actif, afin de les empêcher de s'échapper instantanément de l'implant après son administration ou son implantation dans le corps du patient. Il faut au contraire attendre la décomposition ou la dissolution du  
30 système matriciel pour libérer le ou les principes actifs. La connaissance de la cinétique de décomposition de la matrice permet donc de déduire la

cinétique de libération du ou des principes actifs.

La compression isostatique du mélange pulvérulent est réalisée au moyen d'un moule adapté, de préférence en élastomère, c'est-à-dire en une matière élastiquement déformable, mais non compressible.

5 Avantageusement, le mélange est soumis à une compression uniaxiale avant le traitement par haute pression isostatique, ce qui permet de lui donner sa forme initiale.

Le traitement par haute pression isostatique est réalisé à température ambiante dans la plupart des cas. Toutefois, une température  
10 supérieure peut s'avérer utile pour améliorer le compactage des poudres, les affinités entre des composants de la forme pharmaceutique ou bien liquéfier partiellement des composants de l'implant afin d'augmenter leurs mobilités vers l'intérieur de l'implant sous l'effet de la compression par haute pression isostatique.

15 Le vecteur du ou des principes actifs est formé d'au moins un excipient qui est choisi parmi les familles suivantes :

o dérivés osidiques : mannitol, sorbitol, xylitol, lactose, dextrans, dextrose, cyclodextrines, maltodextrines, cellulose, carboxyméthylcellulose, méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose,  
20 hydroxyéthylcellulose, éthylhydroxyéthylcellulose, hydroxyméthylcellulose, hydroxyéthylméthylcellulose, amidons (prégélatinisé, réticulé), amylose réticulé, galactomannanes, alginates, etc.

o dérivés vinyliques : polyvidone, polyvinylpyrrolidone, alcool polyvinylique, etc.

25 o polymères de l'acide acrylique : carbomères, etc.

o agents de lubrification et d'écoulement : macrogols de haut poids moléculaire (PM>1000 g/mol), acide stéarique, stéarate de Mg, stéarate de Ca, stéarate de Zn, talc, silice colloïdale, glycine, leucine, benzoate de sodium, sodium stearyl fumarate, sodium lauryl sulfate, esters de glycérol  
30 (glyceryl monostearate, glyceryl behenate, glyceryl palmitostearate), huile de ricin hydrogénée, mono et diglycérides des acides laurique, myristique,

palmitique et stéarique, stéarates de saccharse, glycérides polyglycolisés saturés, alcools stéarylique, cétylique, cétostéarylique, etc.

- polymères biodégradables synthétiques : polyamides (polyaminoacides, polypeptides), polyesters (polyglycolide), poly(D,L-lactide), poly(D,L-lactide-co-glycolide), poly( $\epsilon$ -caprolactone), poly(dioxanone), poly(hydroxybutyrate), polyanhydrides, polyorthoesters, polyphosphazènes, polyphosphoesters (polyphosphate, polyphosphonate, polyphosphite), polyalkylcyanoacrylates, etc.
- polymères biodégradables naturels : polysaccharides (dextrans, chitosan, alginates, amidon, acide hyaluronique), polypeptides et protéines (collagène, gélatine, sérum albumine bovine et humaine, etc.)

Tous ces excipients sont utilisés en milieu pulvérulent et sont compressibles. La formulation d'une forme pharmaceutique biodégradable peut comprendre des excipients de natures différentes, de solubilités différentes dans l'eau ou dans un milieu physiologique et de biodégradabilités différentes.

Des exemples de formulation de formes pharmaceutiques traitées par les hautes pressions isostatiques sont présentés ci-dessous.

#### 20 Exemple 1 : Cas de l'ibuprofène

Formulation d'une forme pharmaceutique destinée à être administrée par voie orale :

Principe actif :	Ibuprofène base	60%
Excipients :		
25 - dérivé osidique	Lactose	35%
- agents de lubrification et d'écoulement	Talc	4%
	Silice colloïdale	0,5%
	Stéarate de Magnésium	0,5%

30 L'ibuprofène et la silice colloïdale sont mélangés pendant 5 minutes dans un mélangeur TURBULA® à 45 tours/minute. Les autres excipients

sont alors rajoutés puis mélangés pendant 20 minutes à 45 tours/minute.

Les mélanges de la première série test d'implants sont comprimés à l'aide d'une compresseuse uniaxiale Frogerais OA munie de poinçons ronds plats de 1 cm<sup>2</sup> de surface dont le poinçon supérieur est équipé d'un capteur piézo-électrique afin de mesurer la force de compression appliquée. Les implants sont ensuite comprimés à une pression de 50 MPa ou 150 MPa.

Les mélanges de la deuxième série test d'implants sont introduits dans un moule formé d'un doigt en latex comprenant une pluralité de rondelles de même nature de manière à séparer les mélanges entre eux, et soumis à un traitement par haute pression isostatique à l'aide d'un Banc INOX 6000 bar Ref. 7-1000-097NT (NOVA SWISS). L'enceinte haute pression a un volume utile de 1 litre et n'est pas thermostatée (température ambiante ou inférieure à 40°C). Les vitesses de compression et de décompression sont de 2,5 MPa/seconde, la pression étant maintenue à une pression de 50 ou 150 MPa pendant 2 minutes.

Tous les implants obtenus sont pesés sur une balance Sartorius P01-08C, leurs duretés sont évaluées à l'aide d'un duromètre Pharma Test PTB 311 et leurs cinétiques de libération de l'ibuprofène sont mesurées à l'aide d'un dissolutest SOTAX comprenant 6 bols de dissolution de 900 ml, reliés à un spectrophotomètre à lumière ultraviolette (par exemple 265nm) et visible Perkin Elmer Lambda 20. Les bols comprennent un milieu tampon phosphate (pH=7,2) qui est agité par des pales en rotation à 80 tours/minute, et soumis à une température de 37°C.

	Pression appliquée (MPa)	Dureté moyenne (N)
Compression uniaxiale	50	92,68
	150	125,78
Compression isostatique	50	> 200
	150	> 200

Les courbes 10, 12, 14, 16 des figures 1 et 2 représentent l'évolution en fonction du temps du pourcentage cumulé d'ibuprofène dissous.

Les courbes 10 et 14 représentent les évolutions de la dissolution de l'ibuprofène d'un implant traité par compression uniaxiale à une pression respectivement de 50 et 150 MPa et les courbes 12 et 16 celles après un traitement par compression par haute pression isostatique à une pression respectivement de 50 et 150 MPa.

Pour une pression de 50 MPa, le temps nécessaire pour que 50 % de l'ibuprofène soit dissous est de 18 minutes environ pour un implant traité par compression uniaxiale, et de 140 minutes par compression isostatique. 20 minutes après l'administration de l'implant, 65,1% de l'ibuprofène est dissous pour un implant traité avec une compression uniaxiale, et 5,1% avec une compression isostatique.

Pour une pression de 150 MPa, le temps nécessaire pour que 50 % de l'ibuprofène soit dissous est de 50 minutes environ pour un implant traité par compression uniaxiale, et de 160 minutes par compression isostatique. 20 minutes après l'administration de l'implant, 18,2% de l'ibuprofène est dissous pour un implant traité avec une compression uniaxiale, et 2,7% avec une compression isostatique.

Pour une même pression, la cinétique de dissolution de l'ibuprofène est plus rapide lorsque l'implant a subi une compression uniaxiale, la compression par haute pression isostatique permet donc de ralentir la cinétique de dissolution de l'ibuprofène et de la linéariser.

Les courbes 10, 12, 14 et 16 ne présentent pas d'« effet de décharge » qui se caractériserait par une dissolution instantanée ou quasi-instantanée ( $t \approx 1$  à 2 minutes) d'une grande quantité de principe actif.

Toutefois, un pourcentage d'ibuprofène compris entre 3 et 4% s'est immédiatement dissous pour les implants qui ont subi une compression uniaxiale alors que ce phénomène n'apparaît pas pour les implants qui ont subi une compression isostatique.

Quelle que soit la pression, la compression par haute pression

isostatique permet donc d'empêcher l'effet de décharge d'une forme pharmaceutique contenant de l'ibuprofène, qui pourrait nuire à l'efficacité d'un traitement thérapeutique.

#### 5 Exemple 2 : Cas de l'insuline

Formulation d'un implant biodégradable destiné à être administré par voie parentérale :

Principe actif :                      Insuline bovine USP                      1,75%

Excipients :

10 - polymère biodégradable synthétique

Poly(D,L-lactide-co-glycolide) RESOMER® RG 502H                      98,25%

Le PLGA (Poly(D,L-lactide-coglycolide)) est mélangé à de l'eau désionisée puis introduit dans un granulateur oscillant ERWEKA® équipé d'une grille à orifices de 1,6 mm pour la granulation du polymère. Les grains de PLGA sont alors séchés sous vide pendant 12 heures et calibrés à l'aide du granulateur oscillant ERWEKA® équipé cette fois-ci d'une grille à orifices de 0,8 mm.

L'insuline est mélangée aux grains de PLGA pendant 10 minutes dans un mélangeur TURBULA® à 42 tours/minutes.

Les mélanges de la première série test d'implants sont comprimés à l'aide d'une presse alternative KORSCH EK0 disposée dans un isolateur et munie de poinçons oblongs de 4 mm de longueur sur 2 mm de largeur. Chaque implant a une dureté d'environ 100 N.

25 Les mélanges de la deuxième série test d'implants sont conditionnés dans des emballages individuels en plastique thermosoudé, le film plastique utilisé étant du Soplaril® RSE de 100 µm d'épaisseur. Ils sont soumis à un traitement par haute pression isostatique à l'aide d'un Banc INOX 6000 bar Ref. 7-1000-097NT (NOVA SWISS). L'enceinte haute pression à un volume utile de 1 litre, n'est pas thermostatée (température ambiante ou inférieure à 40°C) et est chargée avec 30 implants. Les

vitesse de compression et de décompression sont respectivement d'environ 3 et 8 MPa/seconde, la pression étant maintenue à 300 MPa pendant 10 minutes.

Chaque implant, préalablement pesé, est placé dans une fiole jaugée en verre de 20 ml protégée de la lumière et complétée avec de l'acide chlorhydrique à 0,01 mol/L. Chaque implant contient 175 µg d'insuline, la concentration dans 20 ml est donc d'environ 8,75 µg/ml.

Des prélèvements sont réalisés à  $t = 0,25, 1, 3, 6, 7, 9$  jours et le pourcentage d'insuline libérée est déterminé par chromatographie liquide pour les implants ayant subi une compression uniaxiale et ceux ayant subi une compression isostatique. Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

	Prélèvement (jours)	0.25	1	3	6	7	9
Pourcentage d'insuline dissoute	Compression uniaxiale (1)	59,35	65,88	72,49			
	Compression uniaxiale (2)	62,08	60,24	66,12	81,05		78,66
	Compression isostatique	12,37	15,54	19,48		28,23	

En figure 3, les courbes 18, 20 et 22 représentent l'évolution en fonction du temps du pourcentage cumulé d'insuline dissoute.

Les courbes 18 et 20 représentent l'évolution de la dissolution de l'insuline d'implants traités par compression uniaxiale et la courbe 22 celle après un traitement par compression par haute pression isostatique à une pression de 300 MPa.

Les trois courbes montrent que la libération de l'insuline est linéarisée.

Toutefois, une nette différence apparaît quant à l'effet de décharge

observé entre les implants traités par compression uniaxiale et celui par compression par haute pression isostatique.

En effet, environ 60% de l'insuline est instantanément libérée des implants qui ont subi une compression uniaxiale contre environ 12% pour  
5 celui qui a subi une compression par haute pression isostatique.

La compression par haute pression isostatique permet donc de réduire de manière significative l'effet de décharge d'un implant biodégradable comprenant de l'insuline.

#### 10 Exemple 3 : Effet de la température pendant la compression isostatique

Des mélanges à base d'insuline, identiques à ceux décrits dans l'exemple 2, sont préparés et utilisés pour étudier l'effet de la température pendant la compression par haute pression isostatique sur la cinétique de dissolution de l'insuline.

15 Les mélanges de la première série test d'implants sont conditionnés comme précédemment décrit et traités par haute pression isostatique à une température de 25°C, la pression étant maintenue à 500 MPa pendant 10 minutes.

Les mélanges de la seconde série test d'implants sont conditionnés  
20 de la même manière et traités par haute pression isostatique à une température de 50°C, la pression étant également maintenue à 500 MPa pendant 10 minutes.

Des prélèvements sont réalisés à  $t = 0,25, 1, 3$  et 7 jours et le pourcentage d'insuline libérée est déterminé par chromatographie liquide  
25 pour les implants traités par compression isostatique à 25 et 50°C. Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

	Prélèvement (jours)	0,25	1	3	7
Pourcentage d'insuline dissoute	Compression isostatique à T = 25°C	8,6	11,1	14,6	16,6
	Compression isostatique à T = 50°C	6,6	7,9	9,0	9,8

En figure 4, les courbes 24 et 26 représentent l'évolution en fonction du temps du pourcentage cumulé d'insuline dissoute.

Les courbes 24 et 26 représentent l'évolution de la dissolution de  
5 l'insuline d'implants traités par compression par haute pression isostatique à une pression de 500 MPa, et respectivement à une température de 25°C et 50 °C.

A t = 0,25 jour, 6,6% de l'insuline contenue dans les implants traités par haute pression isostatique à 50°C s'est dissoute contre 8,6% pour ceux  
10 traités par haute pression isostatique à 25°C, et à t = 7 jours, 9,8% de l'insuline contenue dans les implants traités par haute pression isostatique à 50°C s'est dissoute contre 16,6% pour ceux traités par haute pression isostatique à 25°C.

En plus de limiter l'effet de décharge, la compression par haute  
15 pression isostatique réalisée à une température supérieure à la température ambiante permet donc de réduire de manière significative la cinétique de dissolution de l'ibuprofène d'un implant biodégradable.

L'invention propose également une forme pharmaceutique biodégradable ou non, administrable ou implantable par voie orale, nasale,  
20 parentérale, vaginale, rectale ou ophtalmique qui a été préparée par le procédé selon l'invention.

## REVENDICATIONS

1. Procédé de fabrication d'une forme pharmaceutique administrable ou implantable à libération contrôlée, contenant au moins un principe actif,  
5 ce procédé consistant à mélanger le ou les principes actifs à un vecteur comprenant un ou plusieurs excipients, caractérisé en ce qu'il consiste en outre à soumettre le mélange à un traitement par haute pression isostatique à une pression comprise entre 100 et 700 MPa pendant une durée comprise entre 1 et 60 minutes, pour former la forme  
10 pharmaceutique.
2. Procédé de fabrication selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à introduire le mélange dans un moule avant l'étape de traitement par haute pression isostatique.
3. Procédé de fabrication selon la revendication 2, caractérisé en ce que le  
15 moule est en élastomère.
4. Procédé de fabrication selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le traitement par haute pression isostatique est réalisé à une température comprise entre 20 et 100°C.
5. Procédé de fabrication selon l'une des revendications précédentes,  
20 caractérisé en ce qu'il consiste à traiter le mélange par compression uniaxiale avant l'étape de traitement par haute pression isostatique.
6. Procédé de fabrication selon la revendication 5, caractérisé en ce que la compression uniaxiale est réalisée à une pression comprise entre 10 et 200 MPa.
- 25 7. Procédé de fabrication selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que chaque excipient est sous forme pulvérulente.
8. Procédé de fabrication selon la revendication 7, caractérisé en ce que le ou chaque excipient est choisi parmi des dérivés osidiques, des dérivés vinyliques, des polymères de l'acide acrylique, des agents de  
30 lubrification et d'écoulement et des polymères biodégradables synthétiques et naturels.

9. Procédé de fabrication selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le principe actif est de nature peptidique ou protéinique.
10. Procédé de fabrication selon l'une des revendications précédentes,  
5 caractérisé en ce que le principe actif est de l'insuline.
11. Procédé de fabrication selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'insuline est mélangé à un polymère, par exemple du poly(D,L-lactide-co-glycolide).
12. Procédé de fabrication selon la revendication 11, caractérisé en ce que  
10 le polymère est soumis à une opération de granulation avant d'être mélangé à l'insuline.
13. Procédé de fabrication selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en ce que le mélange de l'insuline et du polymère est soumis à une compression uniaxiale.
14. Procédé de fabrication selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en  
15 ce que le mélange est conditionné dans des emballages en plastique thermosoudé puis est soumis à l'étape de traitement par haute pression isostatique.
15. Procédé de fabrication selon la revendication 14, caractérisé en ce que  
20 l'étape de traitement par haute pression isostatique est réalisée à une pression de 300 MPa pendant 10 minutes.
16. Procédé de fabrication selon la revendication 15, caractérisé en ce que la vitesse de compression est d'environ 3 MPa/seconde pendant l'étape de traitement par haute pression isostatique.
17. Procédé de fabrication selon l'une des revendications précédentes,  
25 caractérisé en ce que le principe actif est l'ibuprofène.
18. Procédé de fabrication selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'un prémélange est réalisé entre l'ibuprofène et un agent de lubrification et d'écoulement, par exemple une silice colloïdale pendant  
30 5 minutes dans un mélangeur à 45 tours/minute.
19. Procédé de fabrication selon la revendication 18, caractérisé en ce que

d'autres excipients sont mélangés avec ce prémélange, par exemple pendant 20 minutes dans un mélangeur à 45 tours/minute.

- 5 20. Procédé de fabrication selon l'une des revendications 17 à 19, caractérisé en ce que l'étape de traitement par haute pression isostatique est réalisée à une pression de 50 ou 150 MPa pendant 2 minutes.
21. Procédé de fabrication selon la revendication 20, caractérisé en ce que la vitesse de compression est d'environ 2,5 MPa/seconde pendant l'étape de traitement par haute pression isostatique.
- 10 22. Forme pharmaceutique obtenue par le procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est administrable ou implantable par voie orale, nasale, parentérale, vaginale, rectale ou ophtalmique.

1/2

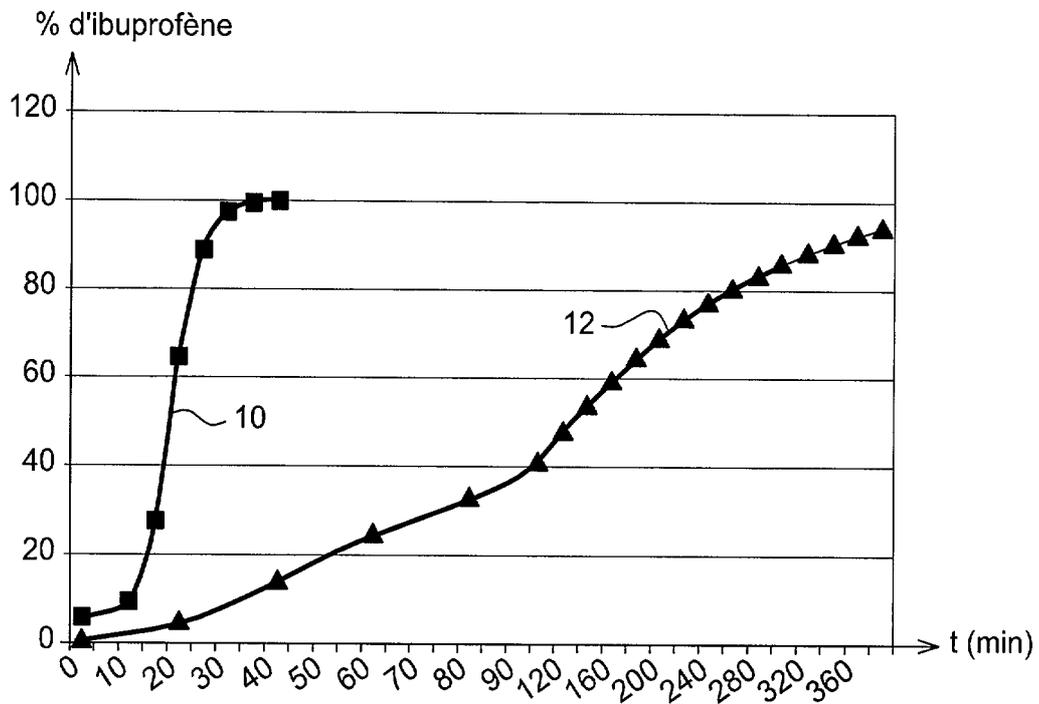


Fig. 1

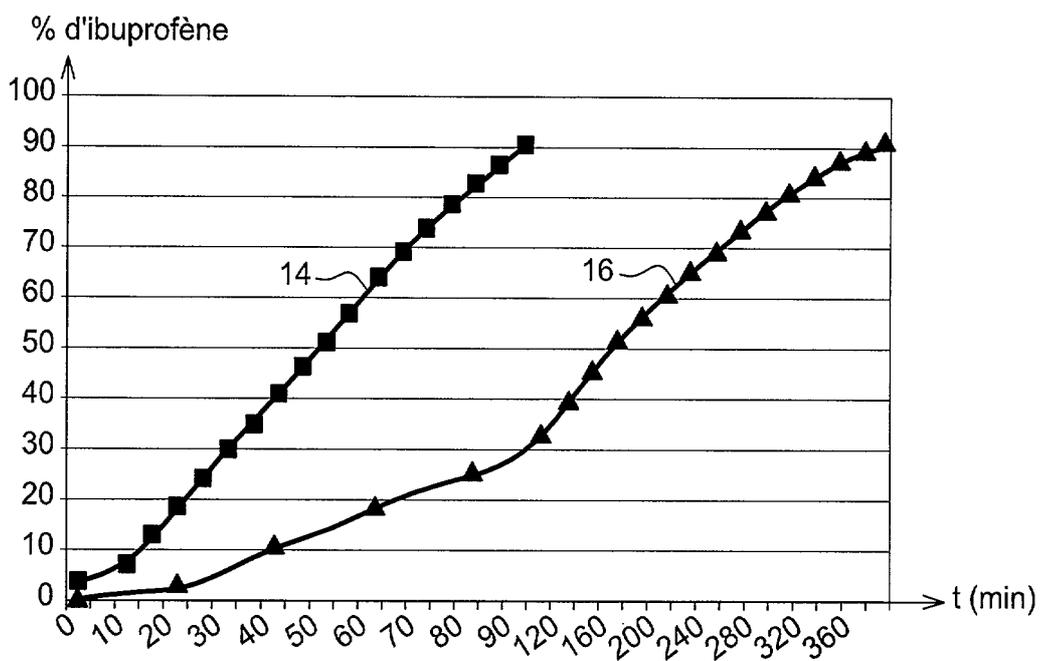


Fig. 2

2 / 2

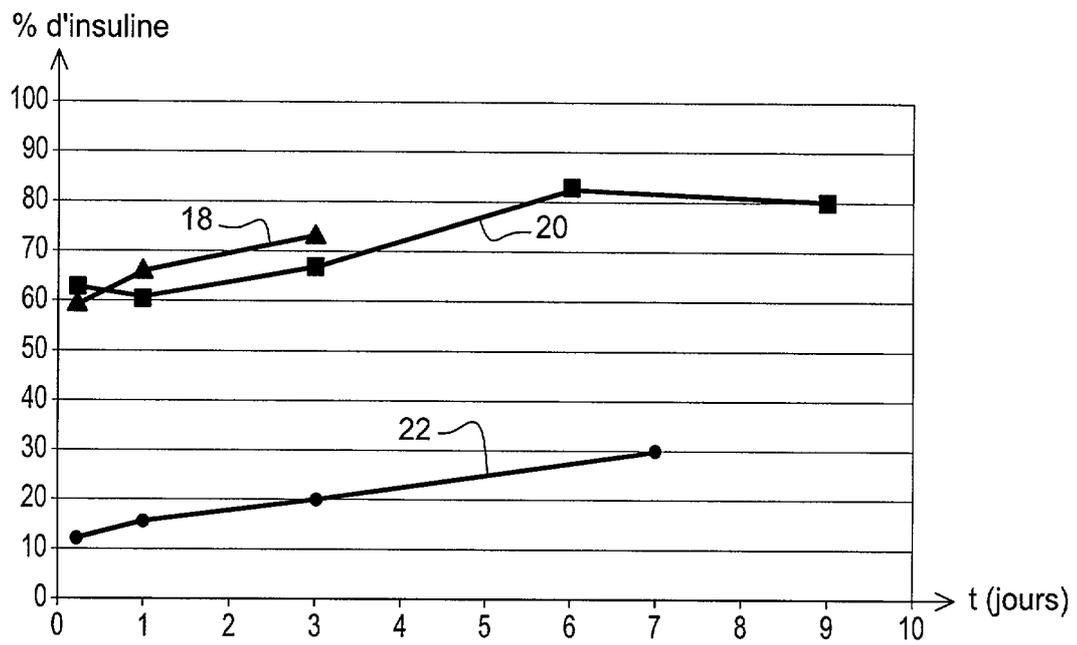


Fig. 3

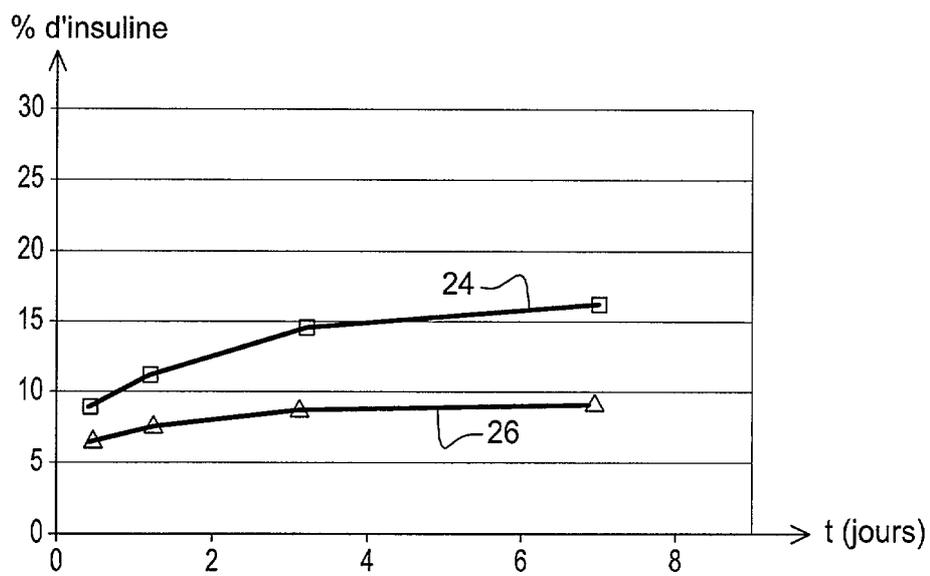


Fig. 4



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 654410  
FR 0407403

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 01/54737 A (ELLIPSE PHARMACEUTICALS; GRISLAIN, LUC; VALLAYER, BRUNO; DEMAZEAU, GER) 2 août 2001 (2001-08-02) * page 5, ligne 1-26 *	1-22	A61K38/28 A61K31/192 A61K9/22
X	----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2002, no. 12, 12 décembre 2002 (2002-12-12) & JP 2002 226365 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 14 août 2002 (2002-08-14) * abrégé *	1-22	
X	----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 392 (C-0873), 4 octobre 1991 (1991-10-04) & JP 03 161429 A (OLYMPUS OPTICAL CO LTD), 11 juillet 1991 (1991-07-11) * abrégé *	1-7,22	
X	----- GAUTIER H ET AL: "Isostatic compression, a new process for incorporating vancomycin into biphasic calcium phosphate: comparison with a classical method" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 21, no. 3, février 2000 (2000-02), pages 243-249, XP004243974 ISSN: 0142-9612 page 244, paragraphe 2.2.2 - granules B * page 246 - page 248 * * figure 2 *	1-7,22	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
		----- -/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
14 avril 2005		Vermeulen, S	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

1  
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 654410  
FR 0407403

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	<p>MESEGUER-OLMO L ET AL: "Biocompatibility and in vivo gentamicin release from bioactive sol-gel glass implants" JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, vol. 61, no. 3, 5 septembre 2002 (2002-09-05), pages 458-465, XP002324671 ISSN: 0021-9304 * page 459, colonne 2 - page 460, colonne 1 * * figure 3 *</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-7,22	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</p>
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
14 avril 2005		Vermeulen, S	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

1  
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0407403 FA 654410**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 14-04-2005

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0154737 A	02-08-2001	FR 2804326 A1	03-08-2001
		AU 3193001 A	07-08-2001
		CA 2398337 A1	02-08-2001
		EP 1250159 A1	23-10-2002
		WO 0154737 A1	02-08-2001
		JP 2003520641 T	08-07-2003
		US 2003103863 A1	05-06-2003
-----			
JP 2002226365 A	14-08-2002	AU 2412402 A	11-06-2002
		CA 2430934 A1	06-06-2002
		EP 1346722 A1	24-09-2003
		WO 0243709 A1	06-06-2002
		US 2004018240 A1	29-01-2004
-----			
JP 03161429 A	11-07-1991	AUCUN	
-----			