



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 663 899 A5

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>: A 61 K 9/14  
A 61 K 47/00  
A 23 G 1/00

**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

<p>⑰ Numéro de la demande: 1235/85</p>	<p>⑰ Titulaire(s): Société des Produits Nestlé S.A., Vevey</p>
<p>⑱ Date de dépôt: 20.03.1985</p>	
<p>⑲ Brevet délivré le: 29.01.1988</p>	
<p>⑳ Fascicule du brevet publié le: 29.01.1988</p>	<p>㉑ Inventeur(s): Hirsbrunner, Pierre, Les Monts-de-Corsier</p>

㉒ **Procédé pour la préparation d'une composition à base d'un principe actif de faible hydrosolubilité finement divisé.**

㉓ Pour préparer la composition apte à être dispersée dans l'eau sans former de dépôt, on mélange le principe actif à raison de 0,4 à 10 % avec des solides lactiques non gras, de préférence de la poudre de lait écrémé et on met en mouvement les particules dudit mélange à une température supérieure à 40 °C.

## REVENDEICATIONS

1. Procédé pour la préparation d'une composition à base d'un principe actif de faible hydrosolubilité et finement divisé, apte à être dispersée dans l'eau sans former de dépôt, caractérisé en ce qu'on mélange le principe actif à raison de 0,4 à 10% en poids avec des solides lactiques non gras et en ce qu'on met en mouvement les particules dudit mélange à une température supérieure à 40° C.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est choisi dans le groupe formé par le cacao et la caroube et un principe pharmacoactif tel qu'un anti-inflammatoire systémique.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'anti-inflammatoire systémique est choisi dans le groupe formé par le Tenoxicam, le Piroxicam et leurs homologues.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on met en mouvement les particules du mélange à une température comprise entre 60 et 90° C.

5. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on utilise comme solide lactique non gras de la poudre de lait écrémé instantanée ayant une teneur en eau comprise entre 2 et 4%.

6. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on mélange 5 à 10% de cacao avec la poudre de lait écrémé.

7. Procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce qu'on mélange 0,4 à 10% en poids de principe pharmacoactif avec de la poudre de lait écrémé et en ce qu'on rajoute ensuite de la poudre de lait écrémé de manière à obtenir une concentration en principe actif comprise entre 0,1 et 1% en poids.

8. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on met en mouvement les particules du mélange à l'aide d'un moulin électrique à pales pendant une durée comprise entre 15 et 120 secondes.

9. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on met en mouvement les particules du mélange à l'aide d'un moyen d'agitation modérée pendant une durée comprise entre 15 et 120 minutes.

10. Produit obtenu selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de poudre ou de tablettes.

## DESCRIPTION

L'invention concerne un procédé pour la préparation d'une composition à base d'un principe actif de faible hydrosolubilité et finement divisé, apte à être dispersée dans l'eau sans former de dépôt.

Le problème du dépôt ou de la sédimentation d'un principe actif sensiblement hydro-insoluble lors de la reconstitution dans l'eau est connu depuis longtemps. Il se pose avec une extrême acuité, surtout lorsqu'il s'agit de médicaments. En effet, le patient souhaitant ingérer un médicament doit suivre la posologie de son médecin traitant. Si, lors de la reconstitution dans l'eau, une fraction du principe actif reste au fond du verre et si l'opération se répète plusieurs fois par jour, il y a un grand risque d'inopéance du traitement envisagé. Diverses solutions ont été proposées pour éliminer cet inconvénient. On ajoute par exemple à de telles compositions pharmaceutiques ou alimentaires des émulsifiants ou des agents de dispersion qui favorisent ainsi la mise en suspension du principe actif. L'addition de ces additifs n'est cependant pas permise par la législation de tous les pays, de sorte qu'il faut prévoir diverses préparations suivant les pays dans lesquels on souhaite vendre. D'autre part, cette addition augmente le prix de la composition envisagée.

Le procédé, objet de la présente invention, permet d'éliminer l'inconvénient d'ajouter une substance supplémentaire dans une composition prévue pour être dispersée dans l'eau, tout en améliorant ladite dispersabilité dans l'eau.

L'invention concerne un procédé pour la préparation d'une composition à base d'un principe actif de faible hydrosolubilité et finement divisé, apte à être dispersée dans l'eau, sans former de dépôt,

procédé dans lequel on mélange le principe actif à raison de 0,4 à 10% en poids avec des solides lactiques non gras, de préférence de la poudre de lait écrémé, et dans lequel on met en mouvement les particules dudit mélange à une température supérieure à 40° C.

Il est important selon l'invention qu'il y ait concomitance du mouvement des particules du mélange et du traitement thermique.

Le principe actif hydro-insoluble traité n'est pas critique. Il peut s'agir de toute substance en poudre sensiblement non soluble dans l'eau et utilisable sous forme de dispersion dans l'eau. Cela peut être un principe pharmacoactif ou un composé utilisable à des fins alimentaires. Comme principe pharmacoactif, on envisage notamment des anti-inflammatoires systémiques, tels ceux objets de la demande de brevet DE-OS 2 537 070 ou leurs homologues, en particulier le produit dénommé Tenoxicam, ou ceux objets du brevet US 3 591 584 ou leurs homologues, en particulier le Piroxicam.

Comme principe actif alimentaire, on utilise de préférence selon l'invention le cacao ou la caroube.

Par finement divisé, on entend des particules ayant des dimensions comprises entre environ 0,2 et 40 microns.

Le problème de la sédimentation de produits faiblement hydro-insolubles se trouve encore accru si on utilise des produits ayant un poids spécifique élevé. C'est le cas notamment du Tenoxicam précité. Le produit actif se dépose alors au fond du récipient plus rapidement, augmentant encore les risques de fausses posologies. En outre, avec un principe pharmacoactif, il est également connu que ceux-ci peuvent occasionner chez les patients des troubles d'ordre gastrique. La poudre de lait a déjà été proposée pour atténuer cette incompatibilité. On utilise de préférence de la poudre de lait écrémé instantanée ayant une teneur en eau comprise entre 2 et 4%.

La température à laquelle on effectue la mise en mouvement des particules du mélange est critique dans le procédé selon l'invention. En effet, si la température est trop basse, il n'y a pas de phénomène de «piégeage» ou d'«adsorption» du principe actif par la poudre de lait. Par contre, si la température est trop élevée, on assiste à un «brûlage» de la poudre de lait. De préférence, la température de traitement est comprise entre 60 et 90° C.

Lorsque le cacao est le principe actif, on mélange de préférence directement toute la quantité de poudre de lait écrémé instantanée avec le cacao; on mélange alors 5 à 10% en poids de cacao avec la poudre de lait.

Lorsque le principe actif est une substance à activité pharmacologique, on la mélange à raison de 0,4 à 10% en poids avec la poudre de lait et on rajoute ensuite de la poudre de lait écrémé de manière à obtenir une concentration en principe actif comprise entre 0,1 et 1% en poids.

Selon cette forme de mise en œuvre du procédé selon l'invention, on opère en deux étapes: dans la première, on mélange le principe actif avec une partie de la poudre de lait et on soumet le mélange au traitement thermique et, dans la seconde, on rajoute le complément de poudre de lait de manière à obtenir la concentration souhaitée en principe actif.

Il est bien entendu que la forme de mise en œuvre pour le principe actif alimentaire peut être envisagée pour le principe pharmacoactif et inversement.

Outre la température de traitement, il est important selon l'invention de mettre en mouvement les particules du mélange; on soumet ces particules soit à un traitement brutal et rapide, soit à un traitement long et doux.

Selon le premier mode de mise en œuvre, on met en mouvement les particules du mélange à l'aide d'un moyen mécanique, de préférence un moulin électrique à pales, par exemple à l'aide d'une moulins électrique. Ce traitement dure entre 15 et 120 secondes; compte tenu de l'échauffement du moteur, le mélange subit de manière concomitante un traitement thermique à une température comprise entre 60 et 90° C.

Selon la seconde forme de mise en œuvre, le mélange est mis en mouvement par un moyen d'agitation, par exemple avec un agitateur magnétique. Dans ce cas, le mélange de particules est mis dans

un bain-marie à une température comprise entre 50 et 80° C et le traitement dure entre 15 et 120 minutes.

Lorsqu'on opère conformément au procédé de l'invention, on obtient une poudre dans laquelle les particules de lait ont au moins partiellement encapsulé la substance active, permettant ainsi lors de la reconstitution dans l'eau d'obtenir une suspension suffisamment stable pendant une durée bien supérieure à celle prévue pour l'ingestion de ladite suspension. On peut également ajouter que la poudre obtenue se prête bien au stockage pendant une durée équivalente à celle du lait en poudre seul.

L'invention concerne en outre le produit obtenu selon le procédé décrit ci-dessus. Ce produit se présente sous forme de poudre ou de tablettes. Dans le cas d'un principe actif alimentaire, on préfère la forme de poudre tandis que, dans le cas du principe pharmacocatif, le produit se présente plutôt sous forme de tablettes.

Que le produit soit sous forme de poudre ou de tablettes, il peut également contenir tout additif connu dans la technique, par exemple des aromatisants, des édulcorants tels sucres, aspartame et autres, ou tous les excipients connus et utilisables dans des compositions pharmaceutiques, tels ceux utilisés par exemple dans les compositions anti-inflammatoires. La quantité de ces additifs utilisés est celle connue dans la technique.

La suite de la description est faite en référence aux exemples et aux figures sur lesquelles les fig. 1 et 2 représentent la sédimentation en fonction du temps, analysée avec un spectrocromimètre et selon le test d'Imhof.

#### Exemple 1

27 g de poudre de lait écrémé instantanée sont introduits avec 3 g de poudre de cacao contenant 17% de lipides dans un moulin électrique à pales à rotation rapide. Après 90 secondes de fonctionnement la température de la poudre est de 82° C; la structure primaire du lait en poudre, bien que profondément modifiée, permet une dissolution rapide dans l'eau et confère au cacao le pouvoir de rester en suspension pendant un délai remarquablement plus long que dans la référence.

Pour mettre en évidence ce délai, on effectue un test de sédimentation au spectrocromimètre. Le principe de ce test est fondé sur la mesure de l'intensité lumineuse d'un faisceau de lumière réfléchi après avoir traversé l'échantillon à étudier.

Le facteur L désigne cette intensité lumineuse réfléchie. On étalonne le spectrocromimètre utilisé, à savoir un appareil PYE-UNICAM Mod. SP-8/100, avec du lait entier et on affecte à celui-ci la valeur  $L = 100\%$ . La valeur  $L = 0$  serait l'absence totale de réflexion, à savoir avec un corps noir. Le faisceau incident a une longueur d'onde de 546 nm.

La fig. 1 montre la variation du facteur L en fonction du temps pour la référence (courbe a) et selon l'exemple 1 (courbe b). La référence comporte 10% de cacao avec de la poudre de lait écrémé instantanée, mélangés à froid. Le mélange selon le présent exemple contient la même quantité de cacao, mais traité conformément à l'invention. Une valeur L petite signifie que les particules sont en suspension, par contre L élevée indique une sédimentation.

Pour la référence, on voit bien une augmentation rapide de L, tandis que pour l'échantillon selon l'exemple 1 le facteur L ne varie que très peu. Dans le premier cas, il y a donc sédimentation rapide

du cacao tandis que, pour l'échantillon selon l'invention, il y a très peu de sédimentation au bout de deux heures.

Le test d'Imhof permet également de mettre en évidence la sédimentation d'un produit en suspension. Dans ce cas, on mélange 100 g de matière sèche avec 900 ml d'eau et on étudie la sédimentation en millilitres sur un tube à essai de forme effilée. La figure 2 indique les résultats de cet essai pour la référence (courbe a) et pour l'échantillon conforme à l'invention (courbe b). La différence est extrêmement nette: la référence indique une sédimentation de 40% au bout de 5 heures, alors qu'elle n'est que de 10% pour l'échantillon selon l'invention.

#### Exemple 2

90 g de poudre de lait écrémé instantanée et 10 g de poudre de cacao sont simultanément introduits dans un récipient de verre muni d'un agitateur magnétique, lequel est soumis à une vitesse de rotation de 180 tr/min. L'ensemble est thermostaté dans un bain-marie de 60° C, agité dans les conditions décrites pendant 20 minutes.

Le produit obtenu ainsi a pratiquement conservé sa structure mais, au cours de la reconstitution dans l'eau, le cacao insoluble est maintenu en suspension comme dans l'exemple 1.

#### Exemple 3

3 g de Tenoxicam sont traités avec 27 g de poudre de lait écrémé instantanée dans les conditions décrites dans l'exemple 1. Après 90 secondes de traitement, on mesure une température de 85° C et on obtient une poudre très homogène et fine. Par mélange à sec de 4 g de cette poudre avec 96 g de poudre de lait écrémé instantanée, on obtient une préparation granulaire de couleur jaune/crème, contenant 20 mg de Tenoxicam par dose de 5 g (dose thérapeutique) avec la particularité d'une stabilité parfaite de la suspension, lors de la dispersion de la préparation dans l'eau. L'amertume induite par la forte dispersion du principe actif amer peut être atténuée par l'usage d'aspartame (25 mg/dose), d'agent aromatisant (vanilline 10 mg/dose) et d'environ 1% d'agent gélifiant (carboxy-méthyl-cellulose de Hercules Powders).

Dans la référence non traitée, le Tenoxicam est sédimenté à 45% après 15 min, à 95% après 30 min de la mise en suspension dans l'eau.

#### Exemple 4

8 g de Piroxicam (dimension de particules comprise entre 0,2 et 4  $\mu$ ) ont été introduits dans un réacteur en verre, avec 92 g de poudre de lait écrémé instantanée. Après 20 minutes de traitement sous agitation magnétique douce (comme dans l'exemple 2) dans un bain-marie de 70° C, on obtient un mélange granulaire fortement coloré, lequel, dilué par mélange à sec ordinaire dans 600 g de poudre de lait écrémé instantanée et 300 g de caséine condensée au formol (produit de marque Plasvita de Dynamit-Nobel), est tablettisé par les méthodes habituelles, la tablette de 2,5 g contenant 20 mg de principe actif, finement dispersé.

Sa mise en contact avec l'eau permet l'obtention d'une dispersion rapide et le principe actif coloré ne sédimente pas, même après un temps prolongé. On utilise un agent édulcorant et un agent aromatisant comme dans l'exemple 3.

Dans tous les exemples précités, la teneur en eau de la poudre de lait écrémé instantanée était de 3,5%.

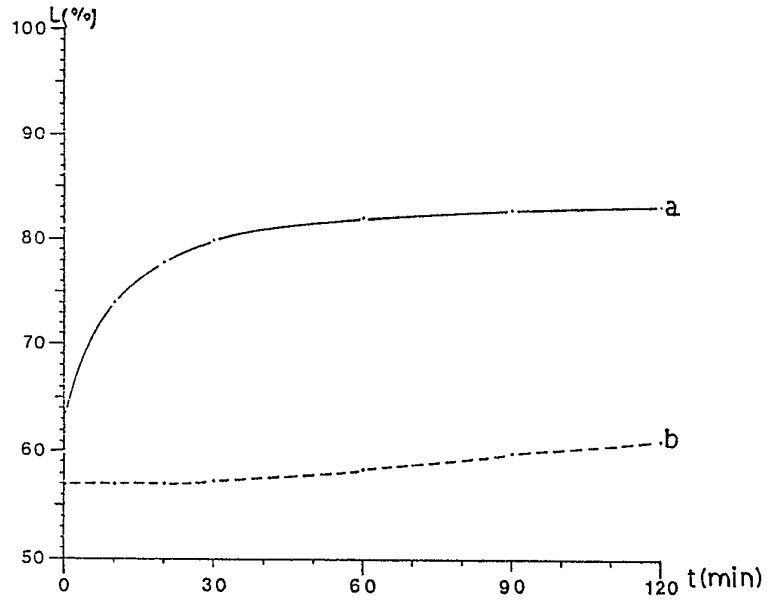


FIG. 1

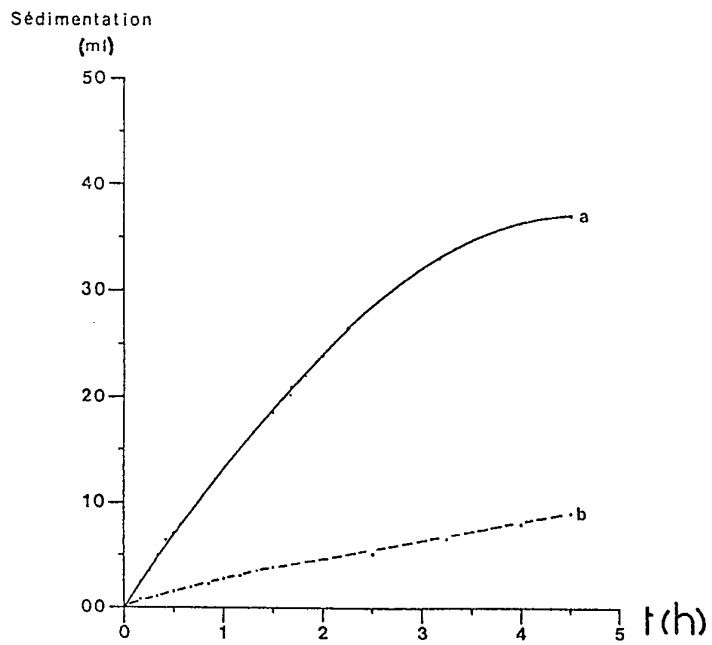


FIG. 2