

---

**[21] Numéro de dépôt: TN/P/ 2017/429**

**[22] Date de dépôt: 05/10/2017**

**[51] CIB: A 61K 9/48, A 61K 38/13**

**[54] Titre: PROCÉDE DE FORMULATION ET DE FABRICATION DE LA CICLOSPORINE A SOUS FORME D'UN SYSTEME AUTO MICRO-EMULSIONNANT DE DELIVRANCE DE MEDICAMENT: GELULE A CONTENU LIQUIDE SCELLEE.**

**[71] Titulaire: SOCIETE TAHA PHARMA (RESIDENCE TUNIS CARTHAGE, BLOC C APP 5 BORJ EL BACCOUCHE 2027 ARIANA, Tunisia)**

**[72] Inventeur: SOUFIANE ZGHIDI**

**[86]**

**[31] [32] [33] Priorités:**

**[74] Mandataire: WAEL MAALEJ**

---

**PROCEDE DE FORMULATION ET DE FABRICATION DE LA  
CICLOSPORINE A SOUS FORME D'UN SYSTEME AUTO MICRO-  
EMULSIONNANT DE DELIVRANCE DE MEDICAMENT: GELULE A  
CONTENU LIQUIDE SCHELLEE**

**ABREGE**

La présente invention concerne un procédé de formulation et de fabrication d'une forme stable d'un système auto micro-emulsionnant de délivrance de médicament d'une substance active pharmaceutiquement acceptable : la cyclosporine A.

La forme galénique sous laquelle se présente le système auto micro-emulsionnant de délivrance de la cyclosporine A pharmaceutiquement acceptable est la capsule orale dure scellée.

Le système auto micro-emulsionnant de délivrance de médicament est composé d'un surfactant (caprylocaproyl polyoxyl-8 glycerides ou le lauroyl polyoxyl-32 glycerides), un co-surfactant (mélange de huile de soja , glyceryl distearate et polyglyceryl-3 dioleate) et une huile (glyceryl monolinoleate).

Cette invention utilise également un antioxydant pour stabiliser la substance active (alpha tocophérol).

## **DESCRIPTION**

La présente invention concerne la formulation d'un système auto-emulsionnant de la cyclosporine A pharmaceutiquement acceptable dans des capsules dures scellées.

Pour atteindre cet objet, la présente invention fournit une composition de capsule dure auto-micro émulsifiante comprenant la cyclosporine A 10 à 30 %, un surfactant 25% à 45%, un co-surfactant 5% à 20 %, une huile 30% à 60 %, en présence d'un anti-oxydant 0.01% à 0.1 % (m/m).

Le surfactant utilisé dans cette invention est choisi parmi le caprylocaproyl polyoxyl-8 glycerides, le lauroyl polyoxyl-32 glycerides, le polyethylene glycol monostearate, l'oleoyl polyoxyl-6 glycerides, le linoleoyl polyoxyl-6 glycerides...

Selon cette invention, le co-surfactant est choisi parmi le propylene glycol monocaprylate, le propylene glycol monolaurate, un mélange de l'huile de soja, de glycéryl distéarate et de polyglyceryl-3 oleate...

Selon cette invention, la substance huileuse est choisie parmi le triglycerides medium-chain, le propylene glycol dicaprylocaprate, le glycerol monolinoleate, le glycerol monooleate, le propylene glycol dicaprylocaprate...

L'anti-oxydant utilisé dans cette invention est choisi parmi l'acide ascorbique, l'acide ascorbique 6-hexadecanoate, le 2-tert-Butyl-4-methoxyphenol, l'alpha tocophérol...

Un aspect de la présente invention fournit un système auto-emulsionnant de la cyclosporine A pharmaceutiquement acceptable, pour exercer une action immunosuppressive lors de la transplantation de reins, fois et lors de la transplantation cardiaque.

Un autre aspect de la présente invention fournit un système auto-émulsionnant comprenant la cyclosporine A pharmaceutiquement acceptée, et des excipients choisis parmi le caprylocaproyl polyoxyl-8 glycerides, lauroyl polyoxyl-32 glycerides, polyethylene glycol monostearate, oleoyl polyoxyl-6 glycerides, linoleoyl polyoxyl-6 glycerides, triglycerides medium-chain, propylene glycol dicaprylocaprate, glycerol monolinoleate, glycerol monooleate, propylene glycol dicaprylocaprate, acide ascorbique, acide ascorbique 6-hexadecanoate, 2-tert-Butyl-4-methoxyphenol, alpha tocophérol.

Exemple I :

	%
Cyclosporine A	21,74
huile de soja, glyceryl distearate et polyglyceryl-3 diolate	5
Glyceryl monolinoleate	48,21
Alpha- tocophérol	0,05
Lauroyl polyoxyl-32 glycer	25
total	100

Exemple II :

	%
Cyclosporine A	21,74
huile de soja, glyceryl distearate et polyglyceryl-3 diolate	10,00
Glyceryl monolinoleate	48,21
Alpha- tocophérol	0,05
Lauroyl polyoxyl-32 glycerides	20,00
total	100

Exemple III :

	%
Cidosporine A	21,74
huile de soja, glyceryl distearate et polyglyceryl-3 dioleate	15,00
Glyceryl monolinoleate	48,21
Alpha- tocophérol	0,05
Lauroyl polyoxyl-32 glycerides	15,00
total	100

Exemple IV :

	%
Cidosporine	21,74
huile de soja, glyceryl distearate et polyglyceryl-3 dioleate	10
Glyceryl monolinoleate	33,21
Alpha- tocophérol	0,05
Caprylocaproyl polyoxyl-8 glycerides	35
total	100

Exemple V :

	%
Cidosporine A	21,74
huile de soja, glyceryl distearate et polyglyceryl-3 dioleate	5
Glyceryl monolinoleate	48,21
Alpha- tocophérol	0,05
Caprylocaproyl polyoxyl-8 glycerides	25
total	100

### Exemple VI :

	%
Ciclosporine	21,74
huile de soja, glyceryl distearate et polyglyceryl-3 dioleate	5
Glyceryl monolinoleate	43,21
Alpha-tocophérol	0,05
Caprylocaproyl polyoxyl-8 glycérides	30
total	100

### Préparation :

Peser individuellement la ciclosporine A pharmaceutiquement acceptée et les excipients utilisés, chauffer individuellement le surfactant, le co-surfactant et l'huile à 50°C. Mélanger le surfactant avec le co-surfactant sous agitation à 50°C. Ajouter l'huile au mélange précédemment préparé. Ajouter l'anti-oxydant choisi. Ajouter enfin la ciclosporine A pharmaceutiquement acceptée sous agitation continue.

Selon cette invention, les étapes de la préparation se font à 50°C, sous agitation rigoureuse, puis remplissage du système auto-émulsionnant dans des gélules de taille adéquate.

Dans cette invention, les gélules dures sont scellées après remplissage.

Dans un aspect de l'invention, les différents exemples ont subi un test de dispersion dans l'eau ; 2 ml de la préparation dans 200 ml d'eau perfiée à 37°C +/- 0.5°C sous agitation à une vitesse de 50 RPM pendant 30 min, et évaluer l'aspect obtenu ;

Système auto emulsionnant de deliverance de médicament: emulsion opaque

Système auto micro-emulsionnant de deliverance de médicament: dispersion claire ou bleuâtre ultra-fine

Système auto nano-emulsionnant de deliverance de médicament: dispersion transparente

Dans un autre aspect de l'invention, après la dispersion, les préparations ont subi une observation microscopique à l'aide d'une lampe micrométrique afin de déterminer la taille des micelles formées ;

Système auto emulsionnant de deliverance de médicament: 200nm-10  $\mu$ m

Système auto micro-emulsionnant de deliverance de médicament: 10-200 nm

Système auto nano-emulsionnant de deliverance de médicament: 2-10nm

Selon un autre aspect de l'invention, les préparations subissent un dosage de la cyclosporine A pharmaceutiquement acceptée dont la norme est comprise entre 90% et 110%.

Selon un autre aspect de l'invention, les préparations subissent un dosage de l'antioxydant dont la norme est comprise entre 90% et 110%.

## **Revendications**

- 1- Médicament administrable par voie orale comprenant: la cyclosporine A sous forme pharmaceutiquement acceptable présentée dans des gélules dures scellées.
- 2- Médicament administrable par voie orale comprenant la cyclosporine A sous forme pharmaceutiquement acceptable; et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable approprié pour la préparation d'un médicament, dans lequel la cyclosporine A sous forme pharmaceutiquement acceptable est présente en une quantité de 10% à 30% en poids par rapport au poids total du médicament.
- 3- Médicament administrable par voie orale selon la revendication 1 sous forme de système auto micro-emulsionnant de délivrance de médicament (SMEDDS).
- 4- Médicament administrable par voie orale selon la revendication 1, comprenant en outre :
  - I. Au moins un surfactant dans une quantité totale d'environ 10% à 45% en poids sur la base du poids total du médicament ;
  - II. Au moins un co-surfactant en quantité d'environ 5% à 20% en poids par rapport au poids total du médicament ;
  - III. Au moins une huile en quantité d'environ 30% à 60% en poids par rapport au poids total du médicament ;
  - IV. Au moins un antioxydant en une quantité totale d'environ 0,01% à 1% en poids sur la base du poids total du médicament;
- 5- Un médicament selon la revendication 4, dans lequel le surfactant est le caprylocaproyl polyoxyl-8 glycerides ou le lauroyl polyoxyl-32 glycerides.
- 6- Un médicament selon la revendication 5, dans lequel le dit co-surfactant est un mélange de huile de soja , glyceryl distearate et polyglyceryl-3 dioleate.



- 7- Médicament selon la revendication 4, la substance huileuse est la glyceryl monolinoleate
- 8- Médicament selon la revendication 4, l'anti-oxydant est l'alpha tocophérol.
- 9- Procédé de fabrication du médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 sous forme de système auto micro-émulsionnant de délivrance de médicament, comprend les étapes consistant à:
- I. Chauffer individuellement le surfactant, co-surfactant et l'huile à 50°C.
  - II. Mélanger le surfactant avec le co-surfactant et l'huile à 50°C sous agitation
  - III. Ajouter la substance antioxydante
  - IV. Ajouter la cyclosporine A sous forme pharmaceutiquement acceptable.
  - V. Remplir les capsules dures par la préparation obtenue.
  - VI. Sceller les capsules remplies.