

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 773 489**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **98 00574**

⑤1 Int Cl⁶ : A 61 K 47/14, A 61 K 9/08 // (A 61 K 47/14, 31:40)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 15.01.98.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 16.07.99 Bulletin 99/28.

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) : IMMUNOTECH Societe anonyme —
FR.

⑦2 Inventeur(s) : CHAUVEAU JACQUES, MEYER
PASCAL, BARBET JACQUES et DELAAGE MICHEL.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : RINUY SANTARELLI.

⑤4 NOUVELLE COMPOSITION DESTINEE A LA VOIE OROMUQUEUSE NOTAMMENT PERNASALE.

⑤7 Une composition pharmaceutique liquide pour admi-
nistration par voie oro-muqueuse, comprenant au moins un
principe actif ainsi que des capryl caproyl macrogol glycéri-
des, procédé de préparation et applications.

FR 2 773 489 - A1

La présente invention concerne une nouvelle composition destinée à la voie oromuqueuse notamment pernasale.

La voie d'administration orale de principes actifs médicamenteux notamment solides est de loin la plus répandue. En effet, les formes solides administrées par la voie orale sont particulièrement bien adaptées à un traitement ambulatoire et ce type de formulations offre habituellement une bonne stabilité dans le temps. Toutefois, cette voie d'administration dans laquelle le principe actif est administré par la voie buccale pour être délivré dans l'estomac et l'intestin grêle trouve ses limites, notamment parce qu'un bon nombre de principes actifs sont dégradés dans le tractus gastro-intestinal. De ce fait, il est souvent nécessaire d'administrer au patient une dose de principe actif considérablement plus élevée que la dose réellement nécessaire à l'activité du produit telle qu'elle peut l'être par administration parentérale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire par exemple, ce qui conduit à un accroissement du volume de principe actif à administrer. Il est donc nécessaire de fabriquer considérablement plus de principe actif qu'il n'est réellement nécessaire en théorie pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

C'est pourquoi on recherche toujours, notamment pour les principes actifs particulièrement dégradés dans le tractus gastro-intestinal, de nouvelles formes pharmaceutiques.

On recherche toujours également des alternatives à l'administration parentérale laquelle met en jeu du matériel stérile ainsi que des conditions d'asepsie lors de l'administration qui en limitent la diffusion commerciale.

Parmi les formulations convenant à une utilisation ambulatoire, on connaît également bien les compositions destinées à une administration par l'intermédiaire de la muqueuse bucco-pharyngée ou nasale.

Les compositions pour la voie nasale sont généralement destinées au traitement des affections des muqueuses nasales et rhinopharyngées, et donc essentiellement réservées à un traitement local.

Cette forme pharmaceutique est rarement utilisée pour des utilisations plus générales.

Les compositions pour la voie buccale sont généralement destinées au traitement local des affections des muqueuses buccales comme les aphtes. Cette forme pharmaceutique est également rarement utilisée pour des utilisations systémiques.

Il serait donc souhaitable de disposer d'une formulation pharmaceutique efficace convenant particulièrement à un traitement ambulatoire, convenant notamment aux médicaments qui ont tendance à être particulièrement dégradés par administration orale.

La pratique de l'industrie pharmaceutique exigeant un grand nombre de contrôles de qualité, il serait aussi souhaitable que la nature d'une telle formulation soit telle qu'elle ne perturbe pas le dosage direct du principe actif, de manière à pouvoir facilement suivre le produit dans une chaîne de fabrication, ou identifier le produit. On éviterait ainsi la phase d'extraction du principe actif, en vue de sa caractérisation.

Il serait aussi souhaitable d'administrer des doses importantes de principes actifs sous des volumes les plus réduits possibles.

Dans la plupart des pathologies, il est souhaitable d'obtenir un effet le plus rapidement possible. C'est pourquoi une formulation pharmaceutique particulièrement avantageuse serait capable de procurer un effet médicamenteux le plus rapide possible, avec en outre une bonne reproductibilité de l'administration.

Or la demanderesse a découvert avec étonnement, que des formulations pharmaceutiques particulières pour la voie oro-muqueuse, notamment pour la voie nasale, sont une réponse particulièrement adaptée aux problèmes évoqués ci-dessus.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique liquide pour administration par voie oro-muqueuse, notamment nasale, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif, ainsi que des capryl caproyl macrogol glycérides.

Par « voie oro-muqueuse », l'on entend la muqueuse tapissant les cavités buccale, nasale ou pharyngée.

L'administration d'un principe actif par voie oro-muqueuse peut impliquer l'administration d'une dose efficace du principe actif sous forme d'une
5 dose unique ou de doses fractionnées.

Le principe actif peut être de toute nature, et on peut citer par exemple des antibiotiques, des bactériostatiques, des antihistaminiques, des analgésiques, des médicaments destinés à la cardio-angéiologie, tels que des anti-hypertenseurs, des diurétiques, des vasodilatateurs, des vasoconstricteurs.
10 Le principe actif peut être aussi destiné à l'endocrinologie et on peut à cet égard citer des oestrogènes, des oestroprogestatifs, des glucocorticoïdes, des hormones hypothalamiques ou hypophysaires ou des progestatifs. Il peut s'agir également de principes actifs destinés à l'infectiologie tels que des antibiotiques ou des antibactériens, des antiviraux ou des vaccins. Il peut s'agir
15 également de composés destinés à la neurologie, tels que des analgésiques.

Le principe actif peut particulièrement être un composé dérivé d'un médiateur endogène, notamment un de ceux décrits dans EP-A-0 457 701 c'est-à-dire un dérivé de molécules biologiquement actives comportant une fonction amine primaire et un noyau hydroxylé ou un de leurs sels d'addition
20 avec les acides minéraux ou organiques, de formule (I):



ou de formule (II)



dans lesquelles

25 n représente un nombre entier de 1 à 10 ; A représente une chaîne alcoylène linéaire ou ramifiée renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ; B représente un noyau aromatique comportant de 6 à 10 atomes de carbone le cas échéant substitués et éventuellement un hétéroatome ; R₁ représente un reste aminé, un reste alcool choisi parmi les phénols éventuellement substitués et les
30 alcools aliphatiques en C₁-C₁₆. R' et R'' représentent un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un atome d'hydrogène, et R

représente un reste divalent de diamine ou de polyamine, en particulier les dérivés cités comme préférés dans ce brevet et tout particulièrement le Tryptamine-5-O-Carboxyméthyl-Tyrosyl-Glycinamide (IS 159), ci-après nommé « IS 159 » ou un de ses sels.

- 5 Le principe actif peut aussi particulièrement être un principe actif antimigraineux tel un triptan comme le sumatriptan ou le zolmitriptan.

Les capryl caproyl macrogol glycérides sont également connus sous le nom de glycérides en C₈-C₁₀ polyglycosylés saturés. Certains sont commercialisés sous le nom de Labrasol[®] par la société GATTEFOSSE.

- 10 Les capryl caproyl macrogol glycérides sont des mélanges de monoesters, diesters, et triesters du glycérol et des monoesters et diesters de macrogol avec un poids moléculaire moyen compris entre 200 et 400.

Ces composés peuvent être obtenus par alcoololyse partielle de triglycérides à chaîne de longueur moyenne, en utilisant du macrogol, ou par
15 estérification de glycérol et de macrogol avec l'acide caprylique et l'acide caprique ou d'un mélange d'esters de glycérol et d'un condensé d'oxyde d'éthylène avec l'acide caprylique et l'acide caprique.

- Dans des conditions préférentielles de réalisation de l'invention, on utilise moins de 3 % poids/poids de capryl caproyl macrogol glycérides dans
20 une composition pharmaceutique terminée, de préférence de 0,5 à 2,5 %, et tout particulièrement de 1,5 à 2,2 %.

Dans d'autres conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, la composition ci-dessus comprend en outre au moins un agent conservateur. L'agent conservateur utilisable est tout conservateur adapté
25 procurant une composition homogène, et tout particulièrement un benzoate alcalin, notamment le benzoate de sodium. L'utilisation de benzoate de sodium à titre de conservateur donne des résultats particulièrement intéressants. En effet, par exemple par utilisation d'acide benzoïque ou de parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, on observe une instabilité du mélange se
30 caractérisant par exemple par une floculation ou par un déphasage.

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.