

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 910 317**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **06 55773**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 9/00** (2006.01), A 61 K 31/167, A 61 P 29/02,  
25/06

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②2 Date de dépôt : 21.12.06.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 27.06.08 Bulletin 08/26.

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) : *PEROVITCH PHILIPPE* — FR et  
*MAURY MARC* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : *PEROVITCH PHILIPPE* et *MAURY  
MARC*.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : *AQUINOV*.

⑤4 **FORME GALENIQUE POUR L'ADMINISTRATION PAR VOIE TRANSMUQUEUSE DE PARACETAMOL.**

⑤7 L'objet de l'invention est une forme galénique pour  
l'administration systémique instantanée par voie trans-  
muqueuse d'au moins un principe actif, caractérisée en ce  
qu'elle se présente sous forme d'une solution hydroalcoolique  
dans laquelle le au moins un principe actif est du Para-  
cétamol en état de dissolution stable et complète.

L'invention concerne aussi les utilisations de la forme  
galénique.

**FR 2 910 317 - A1**



## FORME GALENIQUE POUR L'ADMINISTRATION PAR VOIE TRANS-MUQUEUSE DE PARACETAMOL

La présente invention concerne une forme galénique pour l'administration systémique instantanée par voie trans-muqueuse de médicaments antalgiques-antipyrétiques principalement à base de Paracétamol.

L'invention se rapporte également à ses utilisations.

- 5 Le Paracétamol est une très petite molécule de caractère lipophile, qui possède une activité pharmacologique exclusivement antalgique et antipyrétique, essentiellement centrale, au niveau des voies et récepteurs cérébraux régulant la douleur et la fièvre. Très couramment utilisé pour traiter les états fiévreux et les douleurs d'intensité moyenne de type céphalées, dysménorrhées, etc., il est
- 10 généralement administré, seul ou en association avec d'autres principes actifs thérapeutiques, en dosages unitaires de 500mg ou 1g par voie orale.

Or une telle d'administration n'est pas satisfaisante.

- En effet, lorsque les molécules de Paracétamol sont introduites dans le tube digestif et l'estomac, elles subissent l'effet dit de premier passage digestif, altérations et déperditions liées au milieu stomacal ou aux variations des
- 15 physiologies intestinales. Elles sont ensuite soumises à un effet dit de « premier passage hépatique » qui provoque leur métabolisation et/ou leur dégradation plus ou moins intense, avec constitution de nombreux métabolites, pour la plupart inactifs ou toxiques, sans compter que le Paracétamol est toxique
- 20 pour le foie lorsqu'il est administré à un dosage supérieur à 4g.

La dose de principes actifs véritablement biodisponible est donc faible, évaluée en moyenne entre 60 et 75% de la dose administrée, sans présumer de nombreuses variabilités inter et intra-individuelles.

En outre, le temps de demi-vie du Paracétamol est relativement bref, situé entre  
5 1 et 3 heures. Très peu liée aux protéines plasmatiques, du fait de sa nature lipophile la molécule de Paracétamol est très largement distribuée dans la plupart des compartiments de l'organisme. Ainsi, une part importante de la dose administrée va se trouver diluée dans le réseau vasculaire de l'organisme en même temps que dispersée dans les espaces extra-vasculaires, organiques et  
10 surtout tissulaires, réduisant la part réellement disponible de Paracétamol susceptible d'accéder aux récepteurs centraux cérébraux pour y exercer son activité pharmacologique, de courte durée d'action.

En outre, le début de l'efficacité thérapeutique pour le patient intervient entre  
15 30 et 60 minutes après la prise, correspondant au délai d'absorption digestive, de métabolisation et de diffusion vasculaire, puis tissulaire.

De fait, il apparaît deux problèmes majeurs.

Le premier problème est qu'il faut administrer une dose suffisante au patient tenant compte de la dilution et de la dispersion dans l'organisme, pour que la partie significativement active qui atteint les effecteurs centraux soit efficace.  
20 Le second est le temps de latence dû à la métabolisation et à la diffusion dans l'organisme avant que la molécule agisse et que le patient en ressente les bienfaits.

Il subsiste donc un besoin pour une formulation galénique permettant d'administrer une quantité immédiatement biodisponible de Paracétamol, seul ou  
25 en association avec d'autres principes actifs, de façon à pouvoir exercer très rapidement et efficacement une activité thérapeutique notamment antalgique et anti-pyrétique.

C'est ce à quoi répond la présente invention en proposant une forme galénique pour l'administration par voie trans-muqueuse d'au moins un principe actif, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une solution hydroalcoolique dans laquelle le au moins un principe actif est du Paracétamol en état de  
5 dissolution stable et complète.

L'invention est maintenant décrite en détails.

Par voie trans-muqueuse, on entend tout franchissement passif à travers les muqueuses linguales, sublinguales, gingivales, palatines, jugales, ou toutes autres muqueuses constitutives de la cavité buccale et de l'oropharynx.

10 Le passage dans la circulation systémique centrale des molécules de Paracétamol formulées selon l'invention, s'effectue en solution hydroalcoolique de degré variable d'alcool, préférentiellement compris entre 10 et 50°.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, la solution hydroalcoolique est réalisée à base d'eau distillée et d'éthanol.

15 Le coefficient de dissolution du Paracétamol dans l'éthanol permet d'obtenir une dissolution complète dudit principe actif à hauteur de 200mg de Paracétamol pour 2 ml d'éthanol à 40%. Ce coefficient peut être modulé en fonction du degré d'alcool et du ratio eau distillée/éthanol utilisé. A titre d'exemple un mélange eau distillée/éthanol à 95% à 50/50 en volume fait apparaître une meilleure  
20 solubilisation du Paracétamol, comparée à celle obtenue dans l'éthanol pur.

Selon un autre mode de réalisation, la solution hydroalcoolique peut être réalisée à base d'eau et d'alcool isopropylique.

La solution hydroalcoolique selon l'invention peut comprendre également un ou plusieurs adjuvants de dissolution du ou des principes actifs, comme un polymère  
25 de type PEG (Poly-éthylène Glycol) de faible poids moléculaire, l'alcool isopropylique, un tensioactif tel que le Crémophor ou un Polysorbate, et/ou des mélanges alcool-huile. Elle peut également contenir un arôme ou un édulcorant pour adoucir la sensation gustative.

La forme galénique selon l'invention permet aux molécules de Paracétamol et aux éventuels autres principes actifs de franchir passivement les muqueuses de l'oropharynx dans un délai inférieur à 10 secondes après administration.

5 Le passage trans-muqueux du Paracétamol présenté selon l'invention en état de dissolution à l'extérieur de la membrane épithéliale, est basé sur un appel osmotique vers la face interne de ladite membrane, auquel participent ensemble la concentration en principe actif dissous et celle de la solution alcoolique considérée.

10 Les muqueuses de la bouche et de l'oropharynx possèdent un réseau de micro-vaisseaux très dense, quasi-spongieux, si bien que les molécules, tant de solvant alcoolique que de Paracétamol dissout, qui franchissent la membrane épithéliale, sont instantanément capturées par la micro-circulation sanguine et emportées vers les veines sublinguales. Ce phénomène est accentué par la présence de l'alcool qui provoque une vasodilatation et un accroissement du débit micro-vasculaire des muqueuses.

15 Il n'y a donc jamais d'équilibre de part et d'autre de la membrane : la concentration dans la bouche reste toujours plus importante, jusqu'à épuisement du mécanisme par défaut de molécules à absorber.

Ainsi, la totalité de l'alcool et du Paracétamol et des éventuelles autres  
20 molécules qui s'y trouvent dissous selon l'invention, passe à travers la muqueuse.

L'utilisation de la forme galénique selon l'invention permet d'administrer passivement une dose de Paracétamol qui est immédiatement absorbée dès que déposée au contact de la muqueuse, pour être distribuée dans l'instant par voie vasculaire à l'ensemble de l'organisme, sans aucun délai pour son action  
25 pharmacologique et sans subir les effets préalables majeurs de passage digestif et hépatique. La forme galénique selon l'invention permet donc une immédiateté d'absorption tissulaire du Paracétamol, puis sa distribution dans la circulation

centrale de l'organisme, ce qu'aucune autre forme pharmaceutique existante n'autorise, même par voie intraveineuse.

Par exemple, avec une forme galénique selon l'invention réalisée à partir de 250mg de Paracétamol solubilisé dans 2,5ml d'alcool éthylique à 40%, on peut  
5 administrer quasi-instantanément et passivement une dose très significative de Paracétamol, 250mg, qui correspond déjà à la moitié de la dose usuellement convenue et administrée par voie orale.

Avantageusement, la présente invention offre une grande simplicité de réalisation et une très bonne stabilité galénique : la solution eau distillée/alcool  
10 garantit la solubilisation du Paracétamol tout en supprimant la plupart des excipients utilisés dans les formes pharmaceutiques usuelles. Elle permet donc à la fois de réduire les coûts de fabrication et de diminuer les risques d'intolérance et les possibles interactions entre principe(s) actif(s) et excipients. De façon singulière, les délais d'action sont très courts, en particulier comparés  
15 aux lenteurs d'absorptions des médicaments à base de Paracétamol par voie digestive. La délivrance pharmacologique quasi-instantanée permet à un patient de s'administrer lui-même un produit pour un effet presque équivalent à l'efficacité d'une injection intraveineuse en flash dans la circulation.

En outre, le Paracétamol ne rencontrant pas d'obstacle significatif pour son  
20 assimilation et sa distribution instantanée dans l'organisme, la dose de base administrée est réduite, plus proche de la dose utile pour exercer l'activité pharmacologique requise. Cette dose est bien entendu dépendante de l'effet recherché. Elle est préférentiellement comprise entre 25 et 250mg de Paracétamol, pour des volumes de solution hydroalcoolique variant de 0,5ml à  
25 2,5ml.

Par ailleurs, la muqueuse oropharyngée disposant d'une surface totale d'absorption extrêmement large, démultipliée par son caractère de tissu villosité plissé, l'administration de la forme galénique selon l'invention est dépourvue d'un

quelconque risque de déglutition intempestive ou de risque de fausse route pulmonaire.

De même, les effets de l'alcool sont insignifiants. A titre d'exemple, 2 à 4 ml d'Ethanol à 40°C ne sauraient produire qu'une alcoolémie circulante inférieure à  
5 0,2 ou 0,4 mg par litre de sang, soit 12,5 à 25 fois en dessous des tolérances légales de 0,5g par litre.

La présente invention peut être utilisée pour l'administration systémique instantanée à doses réduites et utiles de Paracétamol seul. Une telle formulation peut être utilisée pour la réalisation d'un médicament présentant une activité  
10 thérapeutique antalgique et anti-pyrétique dans un délai très bref et à des doses très réduites par rapport aux doses traditionnelles, permettant notamment le traitement de la douleur, d'états fiévreux ou de la migraine.

La forme galénique selon l'invention peut également être utilisée pour l'administration systémique instantanée à doses réduites et utiles de  
15 Paracétamol en association avec d'autres principes actifs, par exemple destinés à traiter des affections de type grippal avec encombrements rhino-pharyngés. De telles formulations peuvent être utilisées pour la réalisation de médicaments présentant des effets spontanés apaisants et sédatifs de la douleur et de la gêne des affections grippales et rhumes.

20 Selon un aspect de l'invention, la forme galénique nécessite un conditionnement industriel spécifique, afin de prévenir la dégradation du ou des principes actifs au contact de l'air.

Un mode de réalisation particulier consiste à utiliser un conditionnement métalloplastique souple opaque rempli sous atmosphère d'azote, pour la  
25 protection de la stabilité de la composition et l'imperméabilité à l'oxygène et aux rayonnements. Ce conditionnement garantit la dissolution et la stabilité dans le temps du Paracétamol et des éventuels autres principes actifs dissous en solution hydroalcoolique selon l'invention.

Pour le confort d'utilisation par le patient, pour un transport aisé, on peut préférentiellement recourir à des emballages sous forme d'étuis étanches spécifiques. Encore plus préférentiellement, la forme galénique selon l'invention est conditionnée dans des emballages unidoses de 0,5 à 5 ml, susceptibles de

5 fournir une dose adéquate de principe actif.

De façon avantageuse, ce conditionnement est facile à transporter et permet une utilisation aisée de la forme galénique à tout moment de la journée.

D'autres caractéristiques et avantages ressortiront des exemples non limitatifs qui vont suivre de l'invention.

10

### I. Exemples de formulation de Paracétamol seul selon l'invention

On peut citer plusieurs exemples de formulation du Paracétamol seul selon l'invention, particulièrement adaptées pour le traitement de la migraine ou d'états fébriles.

15

#### 1 - Exemple de formulation 0,5ml pour 25mg de Paracétamol :

- Paracétamol :	25,0mg
- eau distillée :	0,30ml
- éthanol, alcool absolu :	0,20ml
- Edulcorant	qsp
- Arôme	qsp

20

#### 2 - Exemple de formulation 0,5ml pour 50mg de Paracétamol :

- Paracétamol :	50,0mg
- eau distillée :	0,30ml
- éthanol, alcool absolu :	0,20ml
- Edulcorant	qsp
- Arôme	qsp

25

#### 3 - Exemple de formulation 1ml pour 100mg de Paracétamol :

- Paracétamol :	100,0mg
-----------------	---------



8

- eau distillée :	0,60ml
- éthanol, alcool absolu :	0,40ml
- Edulcorant	qsp
- Arôme	qsp

5      4 - Exemple de formulation 1ml pour 150mg de Paracétamol :

- Paracétamol :	150,0mg
- eau distillée :	0,45ml
- éthanol, alcool absolu :	0,55ml
- Edulcorant	qsp
- Arôme	qsp

10

5 - Exemple de formulation 2ml pour 200mg de Paracétamol :

- Paracétamol :	200,0mg
- eau distillée :	1,20ml
- éthanol, alcool absolu :	0,80ml
- Edulcorant	qsp
- Arôme	qsp

15

6 - Exemple de formulation 2ml pour 250mg de Paracétamol :

- Paracétamol :	250,0mg
- eau distillée :	1,1ml
- éthanol, alcool absolu :	0,90ml
- Edulcorant	qsp
- Arôme	qsp

20

II. Exemples de formulation de Paracétamol en association avec d'autres principes actifs thérapeutiques selon l'invention

25

La forme galénique selon l'invention peut être utilisée pour l'administration systémique instantanée à doses réduites et utiles de Paracétamol en association avec d'autres principes actifs thérapeutiques.

En particulier la forme galénique selon l'invention peut contenir en association avec du Paracétamol, toute substance lipophile compatible avec le Paracétamol en solution alcoolique, susceptible de fournir un adjuvant antalgique, décongestionnant, sédatif des voies aériennes, sinusiennes, rhino et

5 oropharyngées.

A titre d'exemple, on peut citer des formulations selon l'invention associant à du Paracétamol :

- de la PseudoEphédrine

La PseudoEphédrine est une petite molécule à action décongestionnante diurne.

10 Elle peut être adjointe à une formulation à base de Paracétamol selon l'invention, à différents dosages allant par exemple de 1 à 30mg de PseudoEphédrine.

On peut citer à titre d'exemple non limitatif la formulation suivante :

	- Paracétamol :	150,0mg
	- PseudoEphédrine :	10,0mg
15	- eau distillée :	0,55ml
	- éthanol, alcool absolu :	0,45ml
	- Arôme	qsp

- de la Triprolidine :

La Triprolidine peut être adjointe à une formulation à base de Paracétamol selon

20 l'invention, à différents dosages allant par exemple de 0,10 à 2,5mg de Triprolidine.

On peut citer à titre d'exemple non limitatif la formulation suivante :

	- Paracétamol :	100,0mg
25	- Triprolidine :	0,25mg
	- eau distillée :	0,60ml
	- éthanol, alcool absolu :	0,40ml
	- Arôme	qsp

- de la Prométhazine :

La Prométhazine peut être adjointe à une formulation à base de Paracétamol selon l'invention, à différents dosages allant par exemple de 0,15 à 25mg de Prométhazine.

5 - de la Phéniramine :

La Phéniramine peut être adjointe à une formulation à base de Paracétamol selon l'invention, à différents dosages allant par exemple de 0,10 à 25mg de Phéniramine.

- de la Méclozine :

10 La Méclozine peut être adjointe à une formulation à base de Paracétamol selon l'invention, à différents dosages allant par exemple de 0,10 à 25mg de Méclozine.

- de la Diphényhydramine :

15 La Diphényhydramine peut être adjointe à une formulation à base de Paracétamol selon l'invention, à différents dosages allant par exemple de 2 à 25mg de Diphényhydramine.

- du Dimenhydrinate :

Le Dimenhydrinate peut être adjoint à une formulation à base de Paracétamol selon l'invention, à différents dosages allant par exemple de 2 à 25mg de Dimenhydrinate.

20 - de la Ciproheptadine :

La Ciproheptadine peut être adjointe à une formulation à base de Paracétamol selon l'invention, à différents dosages allant par exemple de 0,10 à 2,0mg de Ciproheptadine.

25 La forme galénique selon l'invention peut également contenir en association avec du Paracétamol d'autres molécules actives usuellement utilisées en association avec le Paracétamol et pour lesquelles la formulation sous forme hydroalcoolique est pertinente. A titre d'exemple, on peut citer des formulations selon l'invention associant à du Paracétamol :

- du Dextropropoxyfène :

Le Dextropropoxyfène peut être adjoint à une formulation à base de Paracétamol selon l'invention, à différents dosages allant par exemple de 5,0 à 15,0mg de Dextropropoxyfène.

5 - de la Codéine :

La Codéine peut être adjointe à une formulation à base de Paracétamol selon l'invention, à différents dosages allant par exemple de 5,0 à 15,0mg de Codéine.

Bien entendu, l'invention n'est évidemment pas limitée aux exemples représentés  
10 et décrits ci-dessus, mais couvre au contraire toutes les variantes.

## REVENDICATIONS

1. Forme galénique pour l'administration par voie trans-muqueuse d'au moins un principe actif, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une solution hydroalcoolique dans laquelle le ou moins un principe actif est du Paracétamol en état de dissolution stable et complète.
- 5 2. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le degré d'alcool de la solution hydroalcoolique est compris entre 10 et 50°.
3. Forme galénique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la solution hydroalcoolique comprend au moins de l'éthanol.
4. Forme galénique selon l'une des précédentes revendications,  
10 caractérisée en ce que la solution hydroalcoolique comprend un ou plusieurs adjuvants de dissolution.
5. Forme galénique selon la revendication 4, caractérisée en ce que les adjuvants de dissolution sont choisis parmi les polymères de type Poly-éthylène glycol de faible poids moléculaire, les tensioactifs, l'alcool isopropylique et/ou  
15 des mélanges alcool-huile.
6. Forme galénique selon l'une des précédentes revendications, caractérisée en ce que la solution hydroalcoolique comprend un arôme et/ou un édulcorant pour adoucir la sensation gustative.
7. Forme galénique selon l'une des précédentes revendications,  
20 caractérisée en ce qu'elle permet au(x) principe(s) actif(s) de franchir passivement les muqueuses de l'oropharynx dans un délai inférieur à 10 secondes après administration.
8. Forme galénique selon l'une des précédentes revendications, caractérisée en ce qu'elle est conditionnée au moyen d'un contenant souple,

garantissant la stabilité et la dissolution du ou des principe(s) actif(s) dans leur dissolution dans le temps.

9. Forme galénique selon la revendication 8, caractérisée en ce que le contenant se présente sous forme d'un étui étanche unidose de 0,5 à 5 ml.

5 10. Forme galénique selon l'une quelconque des précédentes revendications, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 25 et 250mg de Paracétamol pour des volumes de solution hydroalcoolique compris entre 0,5ml et 2,5ml.

10 11. Forme galénique selon l'une quelconque des précédentes revendications, caractérisée en ce que le Paracétamol est associé à au moins un autre principe actif thérapeutique.

15 12. Forme galénique selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'autre principe actif thérapeutique est choisi parmi la PseudoEphédrine, la Triprolidine, la Prométhazine, la Phéniramine, la Méclozine, la Diphénhydramine, le Dimenhydrinate ou la Ciproheptadine.

13. Forme galénique selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'autre principe actif thérapeutique est choisi parmi le Dextropropoxyfène ou la Codéine.

20 14. Utilisation de la forme galénique selon l'une des revendications 1 à 10, pour la réalisation d'un médicament destiné au traitement de la douleur, d'états fiévreux ou de la migraine.

15. Utilisation de la forme galénique selon l'une des revendications 1 à 12, pour la réalisation d'un médicament destiné au traitement des affections de type grippal avec encombrements rhino-pharyngés.



**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0655773 FA 688558**

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 07-08-2007

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
US 5981591	A	09-11-1999	AUCUN	
-----				
US 6767925	B1	27-07-2004	AUCUN	
-----				
WO 0041692	A	20-07-2000	AU 3344900 A	01-08-2000
			BR 0007428 A	15-10-2002
			CA 2360358 A1	20-07-2000
			CN 1346270 A	24-04-2002
			CZ 20012493 A3	14-11-2001
			EP 1143973 A2	17-10-2001
			HU 0105279 A2	29-05-2002
			ID 30508 A	13-12-2001
			JP 2002534462 T	15-10-2002
			NO 20013440 A	11-09-2001
			TR 200101929 T2	21-12-2001
-----				
WO 9523591	A	08-09-1995	AU 702889 B2	11-03-1999
			AU 1968395 A	18-09-1995
			BR 9506982 A	16-09-1997
			CA 2183746 A1	08-09-1995
			CN 1143317 A	19-02-1997
			CZ 9602573 A3	16-04-1997
			EP 0748212 A1	18-12-1996
			FI 963421 A	02-09-1996
			HU 75151 A2	28-04-1997
			JP 9510703 T	28-10-1997
			NO 963673 A	03-09-1996
			NZ 282537 A	24-09-1998
-----				