

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 10.01.01.

30 Priorité : 09.10.00 FR 00012881.

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 12.04.02 Bulletin 02/15.

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 : Division demandée le 10/01/01 bénéficiant de la date de dépôt du 09/10/00 de la demande initiale n° 00 12881.

71 Demandeur(s) : MENARINI FRANCE Société anonyme — FR.

72 Inventeur(s) : BERTRAND JEAN CHRISTOPHE et DUBOIS MARTINE.

73 Titulaire(s) :

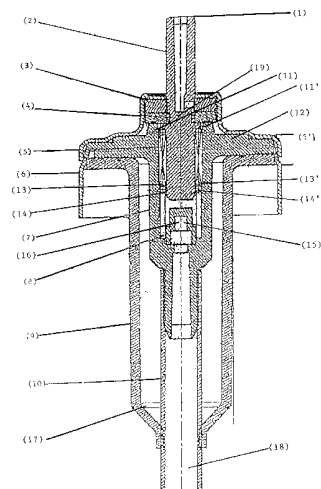
74 Mandataire(s) : GEFIB.

54 NOUVEAU DISPOSITIF DE PULVERISATION POUR FORMES PHARMACEUTIQUES A BASE D'AGENT ANTI-INFLAMMATOIRE ET LES FORMES AINSI REALISEES.

57 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement au domaine de la formulation pharmaceutique.

L'invention concerne un dispositif de pulvérisation pour préparations pharmaceutiques à base d'agent anti-inflammatoire, qui consiste à répartir une solution de ladite préparation pharmaceutique dans des bidons propres à la pressurisation, à saturer l'atmosphère existant au-dessus de la phase liquide par injection d'un gaz inerte non miscible à l'eau et à un alcool, à placer au sommet du bidon une valve obturatrice comportant un bouton poussoir actionnant ladite valve.

Traitement des phénomènes douloureux ou inflammatoires de l'appareil locomoteur.



**NOUVEAU DISPOSITIF DE PULVERISATION POUR FORMES
PHARMACEUTIQUES A BASE D'AGENT ANTI-INFLAMMATOIRE
ET LES FORMES AINSI REALISEES**

5 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement au domaine de la formulation pharmaceutique.

Elle concerne plus spécifiquement des formes pharmaceutiques liquides contenant un agent anti-inflammatoire, susceptible d'être projetées par pulvérisation sur la zone ou la
10 région nécessitant l'application d'un agent anti-inflammatoire.

L'invention concerne spécifiquement un dispositif de pulvérisation pour préparations pharmaceutiques, qui consiste à répartir une solution à base d'agent anti-inflammatoire dans des bidons propres à la pressurisation, à saturer l'atmosphère existant au-dessus
15 de la phase liquide par injection d'un gaz inerte non miscible à l'eau et à un alcanol, à placer au sommet du bidon une valve obturatrice comportant un bouton poussoir actionnant ladite valve.

L'application de produits anti-inflammatoires s'effectue en général sous forme d'une
20 crème, d'un gel, d'un liniment ou d'une pommade sur la zone enflammée.

L'application de telles préparations ne nécessite pas de modalités particulières si ce n'est le massage de la région pour assurer un bon étalement de la composition et en outre pour en assurer la pénétration à travers l'épiderme. Cette pénétration nécessite
25 en outre l'addition d'un promoteur qui facilite le passage de la préparation à travers l'épiderme. Sans cela, une fraction très faible de la préparation passe à travers la peau et il en résulte une perte considérable de préparation.

L'étalement d'une pommade ou d'une crème sur une zone enflammée peut être
30 douloureux en raison de la rubéfaction de cette zone et de la manipulation mécanique plus ou moins énergique rendue nécessaire.

C'est pourquoi il est apparu souhaitable de procéder différemment à l'administration, par voie topique, des préparations destinées à être appliquées sur des zones

articulaires ou tendineuses, douloureuses et/ou enflammées sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à des manipulations physiques.

En conséquence il s'est avéré particulièrement intéressant de réaliser des compositions pressurisées à base d'agent anti-inflammatoire et de les pulvériser sur la zone à traiter
5 à une pression suffisante pour que la préparation pulvérisée s'étale sur la totalité de la zone à traiter et pénètre au maximum dans le derme.

L'agent anti-inflammatoire selon l'invention est un acide arylacétique et en particulier le
10 Kétoprofène sous forme (R), sous forme (S) ou sous forme (RS).

L'agent anti-inflammatoire peut être également sous forme de sel et notamment de sel de métal alcalin ou alcalinoterreux comme un sel de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium. Il peut être également sous forme de sel de base
15 organique comme une amine, un aminoalcool, un aminoacide basique ou un sel d'ammonium quaternaire.

Parmi ceux-ci on citera tout particulièrement les sels de diéthylamine, de diéthylaminoéthanol, de triéthanolamine, de N-méthyl glucamine, de trométhamine, de
20 trométhamol, de lysine, d'arginine, de N-méthyl benzylamine, de pipéridino éthanol, de pyrrolidino éthanol, de N-méthyl pipérazine ou bien encore de cétyle pyridinium.

Les sels avec une base organique présentent l'avantage d'être plus solubles dans les solvants organiques que les sels avec une base minérale et peuvent ainsi être plus
25 aisément dissous en milieu organique. On peut également réaliser des solutions plus concentrées.

Le solvant organique utilisé pour disperser ou dissoudre le principe actif est un alcool et de préférence un alcool ayant de 1 à 6 atomes de carbone. On pourra citer à cet
30 égard le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, les n et i-butanols, le terbutanol, le néopentanol ou le n-hexanol. Ces alcanols peuvent être dilués par addition d'eau de manière à réaliser des véhicules hydroalcooliques comme de l'alcool éthylique à 50 % ou à 95 %, ou de l'isopropanol ou du terbutanol à 20 % d'eau.

Le soluté peut être avantageusement additionné d'un agent de pénétration comme par exemple le solketal, l'azone, le méthylal, le monocaprylate de propylèneglycol (Caprisol 90), l'octyl-2 dodecanol ou le 2-n-nonyl 1,3-dioxolane. La proportion d'agent de pénétration varie de 3 à 8 % de la composition totale et d'une manière davantage
5 préférée de 4 à 6 % en poids.

Le véhicule alcoolique est en outre additionné d'un agent épaississant comme par exemple un poly éthylène glycol et notamment un PEG 400 ou un PEG 600.

10 Le pH du véhicule est légèrement acide (valeur 4,5 – 5). On l'ajuste aux alentours de 5,5 par addition de la quantité minimale d'hydroxyde de sodium, tout en respectant les zones de pH compatibles avec la stabilité du principe actif et la durabilité de la suspension, en fonction des caractéristiques chimiques des autres ingrédients. En
particulier l'utilisation de sels de Kétoprofène très basiques nécessite l'ajustement du
15 pH à l'aide d'acides minéraux ou organiques.

Le soluté à disperser peut avantageusement être additionné d'un parfum comme un produit aromatisant ou odoriférant. On pourra citer à cet égard l'essence de roses, l'essence de neroli, l'essence de petit-grain, l'essence de lavande, l'essence de
20 lavandin, l'essence de thym, l'essence d'eucalyptus ou l'essence d'ylang-ylang, ainsi que des produits synthétiques comme la vetivone, la damascone, l'irone ou les ionones.

Le produit aromatisant ou odoriférant est additionné en quantité de 0,05 à 1 % de la composition totale. Une quantité préférée s'échelonne de 0,1 à 0,6 %.

25

L'angle de pulvérisation assuré par la valve du dispositif de pulvérisation varie entre 40 et 50°. Il permet de couvrir à chaque projection une zone plus ou moins étalée. L'évaporation rapide du solvant organique assure un moindre écoulement de la
préparation sur l'épiderme et une meilleure adhésion sur les zones traitées.

30

La valve sert également de moyen de dosage. Une poussée sur le bouton-poussoir permet la délivrance d'un volume de solution variant de 0,2 à 0,8 ml et de préférence de 0,4 à 0,6 ml. Le volume projeté dépend de la pression gazeuse régnant dans le bidon pressurisé. La valve utilisée de préférence est celle commercialisée par la société

35

Sofab.

La concentration en principe actif dans la solution alcanolique s'échelonne de 1 à 10 % et de préférence de 2 à 5 %. De cette façon, chaque poussée permet la délivrance de 0,02 g à 0,8 g de principe actif.

5 La pompe doseuse selon l'invention qui permet la pulvérisation comprend, outre la solution hydroalcanolique d'agent anti-inflammatoire, un corps plongeant dans le liquide à pulvériser, une poche doseuse surmontée d'un clapet de mesure, un corps de soutien de la poche doseuse, des coupelles symétriques en aluminium sur lesquelles reposent, symétriquement disposés, une partie obturatrice serrée contre la coupelle par un joint
10 interne, ainsi que deux amortisseurs en élastomère, disposés de part et d'autre de l'axe de l'obturateur, et le corps du gicleur mobile dans le sens vertical maintenu en place par des ressorts, sur lequel vient se fixer la buse de pulvérisation.

La valve est terminée par un embout légèrement arrondi sur lequel vient s'emboîter la
15 valve doseuse.

Les bidons de remplissage sont remplis sous atmosphère d'un gaz inerte comme l'azote, l'hélium, l'argon, le protoxyde d'azote, le gaz carbonique ou un hydrocarbure.

20 La pression exercée sur la valve doseuse fait descendre la tige du gicleur en contact avec le clapet de mesure de sorte que le liquide sous pression dans le tube plongeur pénètre dans le gicleur et est évacué par la valve dès que la pression se relâche.

Le gicleur est en copolymère acétal. Le tube plongeur est en polyéthylène. Le tube
25 plongeur présente une longueur de 4 à 5 mm et un diamètre de 0,15 à 0,20 mm.

La figure 1 annexée montre une coupe du bidon pressurisé comportant la tige du gicleur (2), l'extrémité de la tige du gicleur (1), les deux amortisseurs symétriques (3) (3'), les supports de base de la tige du gicleur (4) encastrés dans le corps du gicleur (2)
30 par un évidement (19) et reposant sur deux pivots (11) (11') montés sur un capot d'étanchéité (12). Ils sont assujettis au clapet de mesure (8) par deux ressorts (13) (13') fixés à leur extrémité inférieure sur un rebord (14) (14') du clapet. Le clapet (15) comporte en son centre un orifice (16) par lequel monte le liquide sous pression, contenu dans le bidon pressurisé (non figuré) par l'intermédiaire de la poche doseuse
35 (9) en élastomère, fermée par un joint d'étanchéité (17) à sa base. Le tube plongeur

(18) assure la montée du liquide (13) dans la poche doseuse (9) puis dans le corps du clapet (15).

5 Après relâchement de la valve doseuse, le liquide redescend par le tube plongeur (18) dans le bidon pressurisé.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1

10 **Soluté de Kétoprofène**

On dissout 5 g de Kétoprofène dans 80 g d'éthanol à 95-96 %. On ajoute 30 g de poly éthylène glycol 400 (commercialisé sous la dénomination Lutrol E 400). On ajoute avec précaution quelques gouttes de solution d'hydroxyde de sodium à 30 %, à la solution acide (pH 4,7) pour obtenir un pH de 5,5. On complète la solution avec de l'eau purifiée
15 à 200 g. La solution est alors introduite dans des flacons sous pression de 15 ml. On ferme le flacon avec le gicleur et on injecte de l'azote jusqu'à ce que la pression gazeuse à l'intérieur s'élève à 7 bars. On place alors la valve que l'on sertit sur l'embout du gicleur.

20 **EXEMPLE 2**

Soluté de Kétoprofène, sel de Trométhamine

On dissout 6,65 g de sel de Trométhamine de Kétoprofène dans 80 g d'éthanol à 50 %. On ajoute 12 g de poly éthylène glycol 400 et on ajuste le pH du milieu à 5,5 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique à 1 %. On complète la solution à 200 g
25 avec de l'eau de roses. On répartit après homogénéisation la solution hydroalcoolique dans des flacons pressurisés de 15 ml. On obture le flacon par insertion du gicleur monté sur le tube plongeur. On injecte de l'azote jusqu'à ce que la pression interne s'élève à 7 bars. On dispose alors la valve que l'on sertit sur l'embout du gicleur.

30 **EXEMPLE III**

Soluté de Kétoprofène avec agent pénétrant

On prépare une solution prête à la pulvérisation, de formule :

	- Kétoprofène	2,5 %
	- Lutrol E 400	10 %
35	- Huile essentielle de Lavandin	0,1 %

- Solkétal	5 %
- Alcool 95-96 %	40 %
- Eau purifiée qsp	100 %
- Hydroxyde de sodium à 30 % qsp	pH 5,5

5

La solution est répartie après homogénéisation dans des flacons pressurisés de 15 ml. On ferme le flacon avec le gicleur et on injecte de l'azote jusqu'à ce que la pression gazeuse à l'intérieur s'élève à 7 bars. On place alors la valve que l'on sertit sur l'embout du gicleur.

10

Les compositions selon l'invention trouvent une utilisation dans le traitement des phénomènes douloureux ou inflammatoires de l'appareil locomoteur notamment en cas de tendinites ou dans la traumatologie.

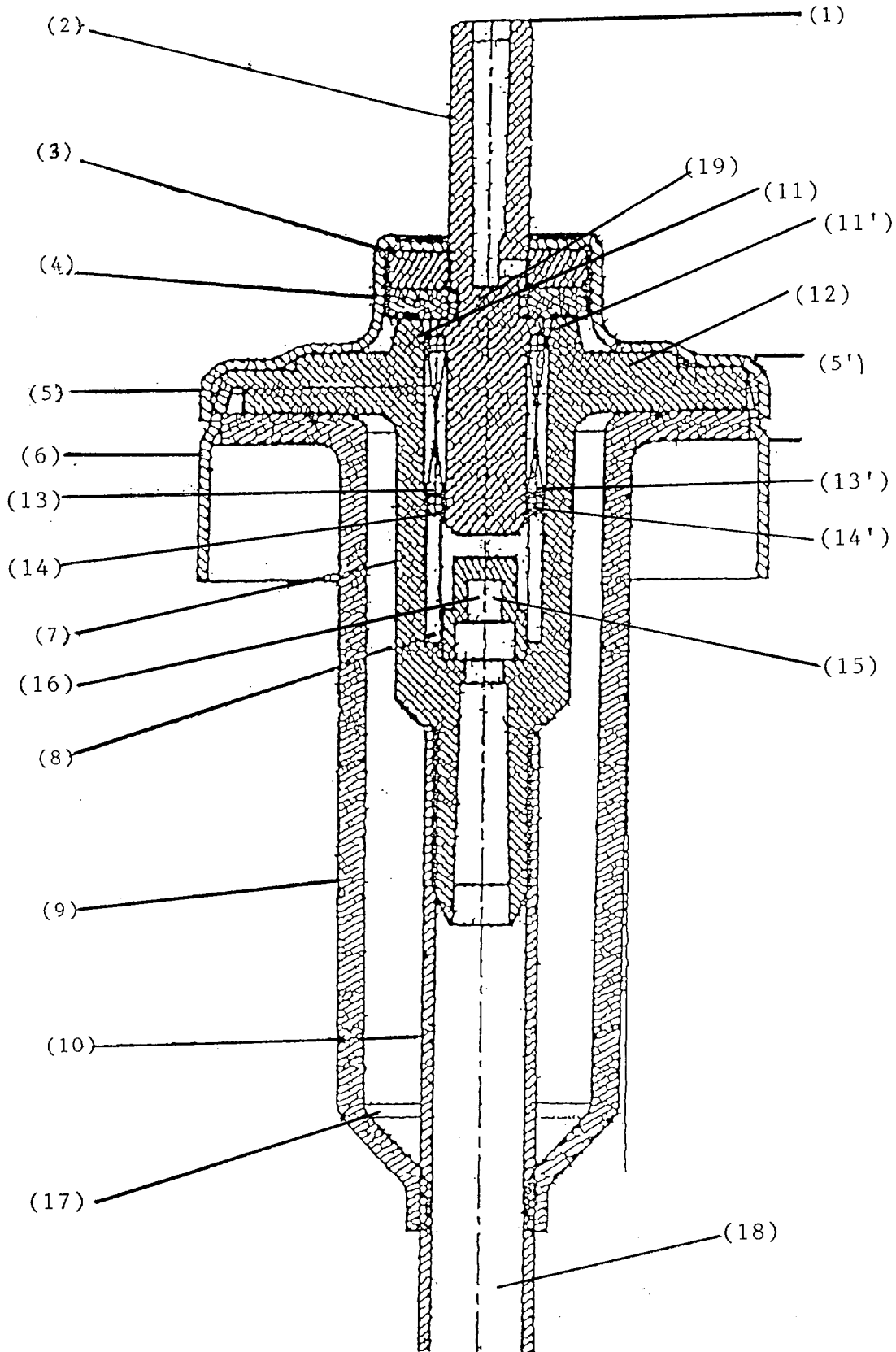
15

REVENDEICATIONS

1. Dispositif de pulvérisation des compositions pharmaceutiques à action anti-inflammatoire, caractérisé en ce qu'il contient, outre une solution hydroalkanolique d'agent anti-inflammatoire, un bidon pressurisé comprenant un corps plongeant dans le liquide à pulvériser, une poche doseuse surmontée d'un clapet de mesure, un corps de soutien de la poche doseuse, des coupelles symétriques en aluminium sur lesquelles reposent, disposés symétriquement, un moyen d'obturation serré contre la coupelle par un joint interne ainsi que deux amortisseurs en élastomère, disposés de part et d'autre de l'axe de l'obturateur et le corps du gicleur, mobile dans le sens vertical, maintenu en place par des ressorts, sur lequel vient se fixer la buse de pulvérisation.
2. Dispositif de pulvérisation de compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est formé d'un bidon pressurisé comportant la tige d'un gicleur (2), l'extrémité de la tige du gicleur (1), deux amortisseurs symétriques (3) (3'), des supports de base de la tige du gicleur (4) encastrés dans le corps du gicleur (2) par un évidement (19) et reposant sur deux pivots (11) (11') montés sur un capot d'étanchéité (12), assujettis au clapet de mesure (8) par deux ressorts (13) (13') fixés à leur extrémité inférieure sur un rebord (14) (14') du corps du clapet (15), celui-ci comportant en son milieu un orifice (16) par lequel monte le liquide sous pression contenu dans le bidon pressurisé par l'intermédiaire d'une poche doseuse (9) en élastomère fermée par un joint d'étanchéité (17) à sa base, et qui comporte un tube plongeur (18) qui assure la montée du liquide (13) dans la poche doseuse (9) puis dans le corps du clapet (15).
3. Dispositif de pulvérisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'en relâchant la pression sur le gicleur assujetti à l'extrémité de la tige du gicleur (2), le liquide redescend par l'intermédiaire de l'orifice (16) du tube plongeur (18), dans le bidon pressurisé et permet ainsi une nouvelle utilisation.

4. Dispositif de pulvérisation selon l'une des revendications 1 à 3, dans lequel la pression interne est assurée par injection d'un gaz inerte.
5. Dispositif de pulvérisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans lequel le gaz inerte est de l'azote, du protoxyde d'azote, du gaz carbonique ou un hydrocarbure.
6. Dispositif de pulvérisation selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel le gaz inerte est présent sous une pression réglée de préférence à 7 bars.
7. Dispositif de pulvérisation selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que la valve utilisée permet la délivrance d'un volume de solution variant de 0,2 ml à 0,8 ml soit 0,02 g à 0,8 g de principe actif en fonction de la pression gazeuse régnant dans le bidon pressurisé.
8. Dispositif de pulvérisation selon l'une des revendications 1 à 7, dans lequel l'angle de pulvérisation assuré par la valve obturatrice varie entre 40 et 50°.

Figure 1



RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE

N° d'enregistrement
national

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

FA 602314
FR 0100263

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	FR 2 076 684 A (YDEV SA) 15 octobre 1971 (1971-10-15) * figures 1,3 * -----	1	A61M11/02 A61P29/00
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			B65D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
25 septembre 2001		Sundell, O	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
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		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 & : membre de la même famille, document correspondant	

1

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0100263 FA 602314**

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 25-09-2001

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
FR 2076684 A	15-10-1971	FR 2076684 A5	15-10-1971
