

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 38162 A1

(51) Cl. internationale :
A61K 9/00; A61K 31/192

(43) Date de publication :
30.12.2016

(21) N° Dépôt :
38162

(22) Date de Dépôt :
14.11.2013

(30) Données de Priorité :
14.11.2012 FR 1260815

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale
PCT/EP2013/073868 08.06.2015

(71) Demandeur(s) :
PIERRE FABRE MEDICAMENT, 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne-Billancourt (FR)

(72) Inventeur(s) :
CORDOLIANI, Jean-François ; HARAMBILLET, Nadine

(74) Mandataire :
CABINET PATENTMARK

(54) Titre : **PASTILLE MEDICAMENTEUSE A BASE D'IBUPROFENE SODIQUE DIHYDRATE**

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des pastilles médicamenteuses à sucer, de consistance solide pour se dissoudre dans la cavité buccale comprenant au moins l'ibuprofène sodique dihydraté comme principe actif, destinées au traitement des affections bucco-pharyngées.

ABREGE**PASTILLE MEDICAMENTEUSE A BASE
D'IBUPROFENE SODIQUE DIHYDRATE**

La présente invention a pour objet des pastilles médicamenteuses à sucer, de consistance solide pour se dissoudre dans la cavité buccale comprenant au moins l'ibuprofène sodique dihydraté comme principe actif, destinées au traitement des affections bucco-pharyngées.



PASTILLE MEDICAMENTEUSE A BASE D'IBUPROFENE SODIQUE DIHYDRATE

La présente invention concerne des pastilles médicamenteuses à sucer, de consistance solide destinées à se dissoudre dans la cavité buccale comprenant au moins l'ibuprofène sous forme d'ibuprofène sodique dihydraté comme principe actif.

Les affections inflammatoires et douloureuses de la sphère bucco-pharyngée sont pénalisantes pour les patients et il est logique de constater que la pharmacopée est pauvre pour apporter un soulagement rapide, efficace, de durée suffisante et en limitant les effets secondaires. Ces affections bucco-pharyngées sont d'origine diverses et se développent dans la partie antérieure, sur les muqueuses du plancher et des parois de la bouche ou sur la partie postérieure, sur la muqueuse pharyngée. La sphère bucco-pharyngée est une voie d'accès constante et privilégiée pour tous les germes et substances irritantes apportés par les voies aérienne et alimentaire. Cette zone est aussi un lieu de développement privilégié de populations bactériennes, de virus plus ou moins pathogènes justifiant un traitement des inflammations qu'ils engendrent. Ces inflammations peuvent être plus ou moins importantes et invalidantes allant de la simple sensation de gêne localisée à la présence de lésions macroscopiquement visibles du type de celles générées par les aphtoses buccales. De telles inflammations sont souvent dépourvues de signes cliniques majeurs comme de la fièvre ou des formations ganglionnaires.

Les traitements actuels prévoient l'utilisation de produits anti-inflammatoires et/ou antalgiques à administration locale : pulvérisation, pastilles à sucer, bains de bouche. Quant aux médicaments disponibles ils sont extrêmement limités depuis la disparition de nombreux produits à titre de médicaments, c'est à dire des compositions ayant une autorisation de mise sur le marché. C'est ainsi que les produits comportant des associations d'enzyme, lysozyme, papaïne, des anesthésiques de contact ou des

antibiotiques locaux ont perdu leur autorisation de mise sur le marché. En effet, de tels produits comme les anesthésiants, en masquant la douleur plutôt qu'en traitant la cause, dissimulaient la réalité de l'inflammation. Une solution consiste à recourir à
5 des anti-inflammatoires puissants qui permettent de réduire les douleurs tout en traitant aussi les inflammations associées. De tels principes actifs sont administrés par la voie digestive avec tous les inconvénients associés.

Le principe actif doit donc être métabolisé par l'organisme
10 entier induisant une distribution généralisée de la molécule dans l'ensemble des organes et tissus. Cette large diffusion est inutile pour sa plus grande part puisque pour traiter les 2% que représente la sphère bucco-pharyngée, 100% de l'organisme est traité. De ce fait il apparaît plusieurs problèmes pas toujours
15 faciles à solutionner. Le premier 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 la zone affectée soit suffisamment efficace. Le deuxième problème concerne le temps de latence dû à la
20 métabolisation et à la distribution dans l'organisme avant que la molécule agisse sur sa cible et que le patient en ressente les bienfaits. La troisième difficulté résulte des conséquences qu'une telle diffusion massive de la molécule active peut provoquer dans l'organisme, conséquences qui se traduisent par
25 des effets secondaires connus.

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène ont été largement utilisés depuis des années pour traiter la douleur aiguë. Ils agissent sur les médiateurs de l'inflammation, à savoir les enzymes tissulaires notamment les
30 cyclo-oxygénases 1 et 2 et les prostaglandines. L'ibuprofène ou acide 2-(4-(2-méthylpropyl)phényl) propanoïque, est utilisé depuis longtemps comme analgésique en cas d'inflammation. L'ibuprofène a de multiples actions sur différentes voies inflammatoires et systèmes cellulaires impliqués dans

l'inflammation aiguë et chronique. Les principales actions pharmacodynamiques de l'ibuprofène comme celles des autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont les implications dans le contrôle de la douleur aiguë, de la fièvre et des réactions inflammatoires aiguës. L'administration d'ibuprofène chez l'homme depuis 40 ans a permis de très bien connaître tous les avantages et inconvénients de cet anti-inflammatoire non-stéroïdien et constitue donc un candidat idéal pour son utilisation sous une autre forme pharmaceutique. L'ibuprofène peut être administré sous la forme de comprimés fortement dosés, de 200 et 400 mg (Schachtel et al., 1994, Cli. Pharmacol. Ther., 55 :464-470). Une méta-analyse récente révèle la nette supériorité de l'ibuprofène (400 mg) versus l'acétaminophène (1000 mg, paracétamol) comme antidouleur dans la pharyngite (Frye et al., 2011, J. Fam. Pract., 60 :293-294). A ces doses relativement élevées, des effets secondaires indésirables sont susceptibles d'intervenir. Les principaux effets secondaires de l'ibuprofène sont les gastrites, les stomatites, des douleurs abdominales voire des ulcérations du tube digestif, il peut apparaître des jaunisses, des céphalées, des bourdonnements d'oreille, de la somnolence et confusion. Enfin, des manifestations allergiques cutanées et de l'asthme peuvent aussi être observés. Il est donc constaté que les conséquences secondaires engendrées ou susceptibles de l'être par l'absorption de telles molécules sont sans commune mesure avec les douleurs et les inflammations bucco-pharyngées, fussent-elles invalidantes localement.

Un besoin médical existe donc pour administrer localement une molécule active sous une forme pharmaceutique adéquate permettant d'agir le plus rapidement possible sur les affections bucco-pharyngées et en évitant au maximum les effets indésirables. Le choix s'est porté sur un produit très bien connu, l'ibuprofène, pour éviter au maximum des problèmes de sécurité. Un autre anti-inflammatoire non-stéroïdien, le flurbiprofène a déjà été décrit dans cette indication,



(WO 2006/092569). La demie vie plus courte de l'ibuprofène, environ 2 heures par rapport à celle de 4 heures du flurbiprofène, est avantageuse pour un traitement local, car il permet plus de prises dans la journée et donc davantage d'occasions de soulagement chez le patient et de ce fait une meilleure adaptation de la posologie à la demande.

Pour un traitement local, deux formes pharmaceutiques semblent adéquates, le comprimé à sucer et les pastilles médicamenteuses. Il est retrouvé dans plusieurs demandes de brevets le comprimé à sucer, comme par exemple à base du lysinate d'ibuprofène (FR 2865648). Cependant, ces comprimés à sucer peuvent poser des problèmes. En effet ils peuvent être avalés avant d'être complètement dissous et on retrouve alors les problèmes liés à l'ingestion de médicaments (étouffement, suffocation par obstruction de la gorge). Par ailleurs, ces inconvénients peuvent être à l'origine de l'arrêt du traitement. Ces problèmes concernent en particulier les personnes âgées et les enfants. Le choix de la forme pharmaceutique s'est donc porté vers la pastille.

Les pastilles à sucer médicamenteuses appelées encore sucres cuits sont des préparations à base de substances sucrantes, de consistance solide, destinées à se dissoudre dans la cavité buccale. Leur forme peut être variée, sphérique, cylindrique, carrée, rectangulaire ou polygonale. Elles sont préparées à partir d'un sirop de substance diluante sucrée porté à ébullition, puis cuit à une température plus élevée, typiquement de 100°C à 160°C. A cette base sucrée sont ajoutées des substances auxiliaires telles qu'édulcorants, antioxydants, colorants, arômes, et le ou les principes actifs. C'est pendant la cuisson ou pendant le refroidissement que le ou les principes actifs sont ajoutés à la masse dans un mélangeur ainsi que les substances auxiliaires. La masse ainsi préparée est pétrie sur une surface froide et appropriée, puis roulée et filée, pour être ensuite pressée et découpée en pastilles à la forme et dimension

désirée.

Ces pastilles à sucer médicamenteuses de sucre cuit sont essentiellement destinées, du fait de leur lieu de dissolution, aux traitements locaux de la sphère buccale et oropharyngienne mais aussi aux principes actifs absorbés par voie perlinguale. De ce fait il est nécessaire que les principes actifs choisis pour ces modes d'action se libèrent progressivement pour rester en contact de la sphère bucco-pharyngée le plus longtemps possible, tout en évitant un passage rapide et massif dans le tractus digestif, ce qui aurait pour conséquence de les rendre moins efficaces sur le lieu d'application ou la voie d'absorption choisie. D'une manière générale, les pastilles médicamenteuses de sucre cuit se dissolvent en moyenne en 10 minutes.

Selon un mode de réalisation de l'invention, un agent matriciel peut être ajouté à la composition afin de ralentir la libération du ou des principes actifs. Le temps de dissolution dans la cavité buccale de la pastille est alors d'au moins 15 minutes. De plus, l'agent matriciel confère à la pastille une résistance accrue, durable même au contact de la salive de sorte que le patient ne peut croquer cette pastille et en avaler des morceaux.

L'agent matriciel est choisi dans le groupe constitué par les polysaccharides non cellulosiques, les dérivés cellulosiques, les polymères de l'acide acrylique, les corps gras, le polyvinylpyrrolidone, ces substances étant utilisées seules ou en mélange et représentant 1 à 10% en poids de la pastille.

Selon une réalisation, l'agent matriciel est sélectionné dans le groupe constitué par : la gomme guar, la gomme de caroube, l'alginate de sodium et de potassium, l'agar-agar, le carragaheen, la gomme arabique, la gomme sterculia, la gomme adragante.

Selon une réalisation, l'agent matriciel est choisi dans le groupe constitué par : l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose,

l'éthylcellulose.

Selon une réalisation, le polymère de l'acide acrylique est un carbomère ou un polyméthacrylate, copolymère d'acétate de vinyle.

5 Selon une réalisation, le corps gras est choisi dans le groupe constitué par les cires, les géluaires, le glycéryl béhénate, le glycéryl palmitostéarate.

Les pastilles médicamenteuses de sucre cuit sont composées en forte proportion d'une substance diluante sucrée ou excipient
10 constituant la base de la préparation, qui peut être : le saccharose, le fructose, le lactose, le maltose, le sorbitol, le mannitol, le lactitol, le glucose, le maltitol, l'isomalt, le polydextrose, les maltodextrines, utilisé seul ou en mélange et représente 80 à 99% en poids de la pastille.

15 Selon une réalisation, la pastille comprend en outre au moins une substance auxiliaire choisie parmi les édulcorants, les antioxydants, les colorants, les arômes.

Un ou plusieurs édulcorants peuvent être choisis parmi le groupe constitué par : l'acésulfame, l'aspartame, l'acide
20 cyclamique et ses sels, l'isomalt, la saccharine et ses sels, le sucralose, l'alitame, la thaumatine, l'acide glycyrrhizique et ses sels, la néohespéridine dihydrochalcone, les glucosides de stéviol, le néotame, le sel d'aspartame-acésulfame, le tagatose, le sirop de polyglycitol, le maltitol, le sirop de maltitol, le
25 lactitol, le xylitol, l'érythritol.

Un ou plusieurs antioxydants peuvent être choisis parmi le groupe constitué par : l'acide ascorbique, l'ascorbate de sodium, l'ascorbate de calcium, le diacétate d'ascorbyle, le palmitate d'ascorbyle, le stéarate d'ascorbyle, les différents tocophérols,
30 les gallates, la résine de gaïac, l'acide érythorbique, l'érythorbate de sodium, l'isoascorbate de potassium ou de calcium, la butylhydroquinone, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène.

Les colorants et les arômes peuvent être naturels et/ou artificiels, ils sont bien connus de l'homme du métier.

Le procédé de fabrication des pastilles médicamenteuses comprend quatre étapes, une étape d'ébullition, une étape de cuisson, une étape de mélange et une étape de fabrication des pastilles de sucre cuit. Le procédé de fabrication est conforme aux exigences pharmaceutiques actuelles. La forme galénique pastille est bien spécifique, ayant fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée française. Les pastilles sont des saccharoïdes de consistance solide destinées à se désagréger lentement dans la cavité buccale. Elles se présentent notamment sous une forme hémisphérique et pèsent généralement entre 1 g et 3 g.

Par affection bucco-pharyngée, on entend au sens de la présente invention tous les maux de gorge, en particulier les maux de gorge aigus, les causes étant virales dans la grande majorité des cas, c'est à dire les douleurs pharyngées provoquées par une inflammation située au niveau de la cavité buccale, du larynx et/ou du pharynx. Une rougeur de la gorge associée à une difficulté à avaler sont des manifestations classiques du mal de gorge. Il faut entendre également les angines, c'est à dire une inflammation du pharynx et des amygdales, la rhinopharyngite qui est une inflammation de l'étage supérieur du pharynx, des allergies comme la rhinite pouvant entraîner des démangeaisons du palais, la laryngite, inflammation aiguë du larynx mais également les stomatites, les aphtes et gingivites.

La présente invention propose de nouvelles pastilles médicamenteuses de sucre cuit, de consistance solide à base d'ibuprofène. Elles permettent de traiter localement les pathologies de la sphère buccale et de libérer le principe actif à la surface de la zone oropharyngée à traiter tout en étant plus faiblement dosées que les formes pharmaceutiques actuelles. Cependant, un problème technique s'est très vite posé, à savoir que l'ibuprofène sous forme de base a une température de fusion

fecy

de l'ordre de 72°C. Or il a déjà été précisé que la température indispensable à atteindre, pour la préparation de ces pastilles dépasse largement les 100°C pouvant même atteindre 160°C. L'utilisation de l'ibuprofène base sous forme fondue rend
5 difficile l'homogénéisation du principe actif dans la masse et provoque une oxydation rapide de l'ibuprofène au point de conférer un goût épouvantable. L'utilisation de l'ibuprofène base n'est donc pas compatible avec le procédé de fabrication de ces pastilles médicamenteuses.

10 La demande WO2006/092569 divulgue des pastilles médicamenteuses à sucer de sucre cuit comprenant un anti-inflammatoire non stéroïdien, principalement du flurbiprofène pour leur utilisation pour traiter les maux de gorge. L'invention décrite concerne un nouveau processus pour produire une
15 formulation pharmaceutique pour pastilles avec notamment une étape d'obtention d'une composition liquide comprenant un sel d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Des exemples de préparation de compositions liquides sont reportés dans la demande de brevet. De nombreuses compositions liquides comprenant
20 du flurbiprofène sont ainsi décrites quelques exemples comprenant de l'ibuprofène sous forme de sel de sodium ou sel de potassium sont également évoquées. Cependant les études de stabilité de ces compositions liquides ne mentionnent que le flurbiprofène.

La présente invention consiste à recourir à un sel de
25 l'ibuprofène afin de mieux résister à l'augmentation de température. Trois sels sont susceptibles d'être utilisés par ce procédé, l'arginine, le lysinate et le sodique dihydraté.

La connaissance du comportement d'hydratation et de déshydratation des drogues est fondamentale pour développer des
30 formulations pharmaceutiques stables et pour obtenir des conditions de stockages appropriées. Les auteurs d'une étude des mécanismes d'hydratation et de déshydratation de l'ibuprofène sodique concluent que l'ibuprofène sous forme de sel de sodium dihydraté est la forme la plus stable (Censi et al., 2013, J.

Therm Anal Calorim, 111 ; 2009-2018), ce qui explique pourquoi le sel sodique dihydraté a été préféré.

Des études analytiques réalisées sur trois lots de pastilles contenant un des trois sels d'ibuprofène possibles ont permis de conclure de façon surprenante que seul l'ibuprofène sodique dihydraté remplissait tous les critères pour un développement pharmaceutique.

La présente invention concerne donc des pastilles médicamenteuses à sucer de sucre cuit, de consistance solide, destinées à se dissoudre dans la cavité buccale, comprenant comme principe actif de l'ibuprofène sodique dihydraté (CAS-N° 31121-93-4).

Selon l'invention, la dose d'ibuprofène par pastille est comprise entre 5 et 50 mg (soit entre 6,4 et 64 mg d'ibuprofène sodique dihydraté).

D'une manière préférée, la dose d'ibuprofène par pastille est de 15 mg (équivalent à 19,2 mg d'ibuprofène sodique dihydraté).

D'une autre manière préférée, la dose d'ibuprofène par pastille est de 25 mg (équivalent à 32 mg d'ibuprofène sodique dihydraté).

Encore d'une autre manière préférée, la dose d'ibuprofène par pastille est de 35 mg (équivalent à 44,8 mg d'ibuprofène sodique dihydraté).

Selon un mode de réalisation de l'invention, la pastille médicamenteuse à base d'ibuprofène sodique dihydraté est destinée à l'adulte ou à l'enfant de plus de 12 ans.

Selon un autre mode de réalisation, la pastille médicamenteuse à base d'ibuprofène sodique dihydraté est destinée à l'enfant de plus de 6 ans. En effet, un profil de pharmacologie de sécurité a été établi chez l'enfant et cette forme pharmaceutique, c'est à dire la pastille médicamenteuse de sucre cuit peut être utilisée chez l'enfant de plus de 6 ans.

Selon un autre mode de l'invention, la pastille médicamenteuse à base d'ibuprofène sodique dihydraté comprend en outre au moins un autre principe actif utile dans les affections bucco-pharyngées.

5 Par autre principe actif, on entend un antalgique, un anti-inflammatoire non-stéroïdien, un anesthésique local, un antiseptique, un antibactérien local, un corticoïde à usage local.

10 La présente invention concerne également l'utilisation de pastille médicamenteuse à base d'ibuprofène sodique dihydraté pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des affections bucco-pharyngées.

Un exemple d'étude analytique est présenté ci-après, il permet de mettre en relief le choix du sel d'ibuprofène.

15

Exemple 1 : dosage des impuretés

L'étude de stabilité de l'ibuprofène a été effectuée sur des pastilles de 2,5g contenant des sels d'ibuprofène d'arginine, sodique ou lysinate. Différentes conditions de conservation ont
20 été testées, la température, 25 ou 40°C, l'humidité relative (HR) 60 ou 75%, ces tests ont été réalisés à T0, à 15 jours, à 1, 2 et 3 mois.

La mesure de la teneur des impuretés totale a été faite.

Tableau 1 (valeurs en pourcentage)

	Conditions				Sels		
	T°C	HR	Co pi		Arg	Sod	Lys
T0			F		<0,1	<0,1	<0,1
T15 j	40	75	F		<u>0,72</u>	<0,1	<u>0,28</u>
T1 mois	25	60	F		0,15	<0,1	0,15
	40	75	F		0,24	<0,1	0,19
	40	75	O		<u>1,66</u>	<0,1	<u>0,53</u>
T2 mois	25	60	F		0,25	<0,1	0,15
	40	75	F		<u>0,48</u>	<0,1	0,21
	40	75	O		<u>2,94</u>	0,18	<u>2,21</u>

frej

T3 mois	25	60	F		<u>0,29</u>	<0,1	<u>0,17</u>
	40	75	F		<u>0,63</u>	0,16	<u>0,27</u>
	40	75	O		<u>3,86</u>	<u>0,40</u>	<u>3,10</u>

T0 représente le temps de base, T15 j : à 15 jours.

T°C: température, HR : humidité relative, Co pi : conditionnement du pilulier, F : pilulier fermé, O : pilulier ouvert, Arg : arginine, Sod : sodique, Lys : lysinate.

5

Les valeurs soulignées représentent la présence significative d'impuretés supérieures à 0,25% par rapport à la teneur initiale.

10 Il est constaté que la composition ayant le plus faible taux d'impuretés quelles que soient les conditions de température et d'humidité au cours du temps est le sel sodique dihydraté (tableau 1). La forme qui se dégrade le moins dans des conditions de température et d'humidité spécifique est le sel sodique dihydraté avec un pourcentage d'impuretés qui ne varie pas
15 significativement à la différence des sels arginine et lysinate.

Exemple 2 : composition de pastille selon l'invention

Ibuprofène sodique dihydraté*	19,2 mg équivalent à 15 mg en ibuprofène
Acide ascorbique	50,0 mg
Hydroxypropyl méthylcellulose	100,0 mg
Saccharose	1325,0 mg
Glucose	1000,0 mg
Arôme	QSP

20

Exemple 3 : composition de pastille selon l'invention

Ibuprofène sodique dihydraté*	32 mg équivalant à 25 mg en ibuprofène
Isomalt	2417,0 mg
Acesulfame potassique	15,0 mg
Sucralose	11,0 mg
Arôme	QSP

Exemple 4 : composition de pastille selon l'invention

Ibuprofène sodique dihydraté*	44,8 mg équivalant à 35 mg en ibuprofène
Digluconate de chlorhexidine	3,0 mg
Acide ascorbique	52,5 mg
Maltitol	2408,0 mg
Aspartame	1,0 mg
Rouge cochenille	0,2 mg
Arôme	QSP
Eau	QSP

*Par exemple commercialisé par la société BASF

5

Exemple 5 : étude clinique

Une étude d'efficacité et de sécurité est menée afin de comparer les pastilles selon l'invention *versus* un placebo dans les maux de gorge aigus.

10

L'objectif principal est de comparer l'effet des pastilles selon l'invention dosées à 25mg en ibuprofène par rapport au placebo sur le soulagement total de la douleur sur une durée de 2 heures après la première administration du produit.

15

Des objectifs secondaires sont également fixés, comme l'évaluation du soulagement de douleurs sur différents temps de mesures, l'évaluation du début de l'effet *versus* placebo et enfin la tolérance locale et globale des pastilles selon l'invention *versus* placebo en prises répétées. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, *versus* placebo sur 2 groupes

fu

parallèles en 2 phases.

- Une phase stationnaire dans le centre d'investigation avec une évaluation faite à 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, et 120 min après le début de succion de la première administration du produit à l'étude.
- Une phase ambulatoire, de J1 à J4.

Enfin, une visite de fin d'étude est prévue à J5/J6.

Les évaluations cliniques des paramètres d'efficacité et de tolérance ont lieu toutes les 30 minutes jusqu'à 120 minutes après le début de la succion, puis toutes les 60 minutes jusqu'à 360 minutes. La réalisation de l'étude est faite dans des centres spécialisés, ayant une grande expérience des maux de gorge. Au total 385 patients sont inclus dans 4 pays.

Le résultat du critère principal sur le soulagement total de la douleur à 2 heures est favorable avec un effet statistiquement significatif en faveur des pastilles selon l'invention dosées à 25mg en ibuprofène versus placebo ($p=0,045$).

Les résultats du même critère aux autres temps de mesures sont également en faveur des pastilles selon l'invention avec une différence statistiquement significative,

- 15 min : $p=0,012$;
- 30 min : $p=0,007$;
- 45 min : $p=0,005$;
- 60 min : $p=0,007$;
- 90 min : $p=0,012$.

La différence d'effet sur le soulagement total de la douleur sur une période de 2 heures est de +0,44 en faveur des pastilles selon l'invention, soit + de 14% de soulagement total versus placebo. Cette différence d'effet entre les 2 groupes est rapide et maximale au début du traitement avec environ +30% de soulagement dans le groupe des pastilles selon l'invention dosées à 25mg en ibuprofène versus placebo dès 15min après l'administration.

Enfin, aucune différence de tolérance n'est observée entre les 2 groupes, révélant une sécurité optimale pour les pastilles selon l'invention.

En conclusion, cette étude clinique démontre une efficacité
5 et une sécurité des pastilles selon l'invention dans les maux de gorge aigus.

REVENDEICATIONS MODIFIÉES
reçues par le Bureau international le 19 février 2014 (19.02.2014)

1. Pastille médicamenteuse à sucer de sucre cuit, de consistance solide, destinée à se dissoudre dans la cavité buccale, caractérisée en ce qu'elle comprend comme principe actif de l'ibuprofène sous forme d'ibuprofène sodique dihydraté.
2. Pastille selon la revendication 1, caractérisée en ce que la dose d'ibuprofène par pastille est comprise entre 5 et 50 mg (équivalant à 6,4 à 64 mg d'ibuprofène sodique dihydraté).
3. Pastille selon la revendication 2, caractérisée en ce que la dose d'ibuprofène par pastille est de 15 mg (équivalant à 19,2 mg d'ibuprofène sodique dihydraté).
4. Pastille selon la revendication 2, caractérisée en ce que la dose d'ibuprofène par pastille est de 25 mg (équivalant à 32 mg d'ibuprofène sodique dihydraté).
5. Pastille selon la revendication 2, caractérisée en ce que la dose d'ibuprofène par pastille est de 35 mg (équivalant à 44,8 mg d'ibuprofène sodique dihydraté).
6. Pastille selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'ibuprofène sodique dihydraté est associé à au moins un autre principe actif utile dans les affections bucco-pharyngées.
7. Pastille selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, comprenant 1 à 10%, en poids de la pastille, d'au moins un agent matriciel, avantageusement choisi parmi les polysaccharides non cellulosiques, les dérivés cellulosiques, les polymères de l'acide acrylique, les corps gras, le polyvinylpyrrolidone, ou leur mélange.
8. Méthode de fabrication d'une pastille selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, comprenant les étapes suivantes :
 - a) ébullition d'un sirop de substance diluante sucrée ;

- b) cuisson de la préparation de l'étape a), de préférence à température comprise entre 100 °C et 160 °C ;
- c) mélange de la préparation de l'étape b) avec le ou les principe(s) actif(s) et au moins une substance
5 auxiliaire choisi parmi les édulcorants, antioxydants, agents matriciels, colorants ou les arômes ; puis
- d) fabrication des pastilles de sucre cuit.
9. Méthode de fabrication selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit sirop de substance diluante
10 sucrée est choisi parmi le saccharose, le fructose, le lactose, le maltose, le sorbitol, le mannitol, le lactitol, le glucose, le maltitol, l'isomalt, le polydextrose, les maltodextrines, ou leur mélange. 10. Méthode de fabrication selon l'une quelconque des revendications 8 ou 9,
15 caractérisé en ce que l'édulcorant est choisi parmi l'acésulfame, l'aspartame, l'acide cyclamique et ses sels, l'isomalt, la saccharine et ses sels, le sucralose, l'alitame, la thaumatine, l'acide glycyrrhizique et ses sels, la néohespéridine dihydrochalcone, les glucosides de
20 stéviol, le néotame, le sel d'aspartame-acésulfame, le tagatose, le sirop de polyglycitol, le maltitol, le sirop de maltitol, le lactitol, le xylitol, l'érythritol.
11. Utilisation de pastille selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'un médicament
25 destiné au traitement des affections bucco-pharyngées.
12. Utilisation selon la revendication 11 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des maux de gorge aigus.
13. Utilisation selon la revendication 11 ou 12, caractérisée en
30 ce que le médicament est destiné au traitement de l'adulte ou de l'enfant de plus de 12 ans.
14. Utilisation selon la revendication 11 ou 12, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de l'enfant de plus de 6 ans.





**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 38162	Date de dépôt : 14/11/2013 Date d'entrée en phase nationale : 08/06/2015
Déposant : PIERRE FABRE MEDICAMENT	Date de priorité: 14/11/2012
Intitulé de l'invention : PASTILLE MEDICAMENTEUSE A BASE D'IBUPROFENE SODIQUE DIHYDRATE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: R. TELLAA	Date d'établissement du rapport : 26/09/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales		
Cadre 1 : base du présent rapport		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 1 - 14 • <u>Revendications</u> 14 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : A61K31/192, A61K9/00		
CPC : A61K31/192; A61K9/0056		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO2006092569 ; RECKITT BENCKISER HEALTHCARE [GB]; SAWICKA KIRSTY [GB]; TAKHAR JASMINE [GB]; 08/09/2006	1 - 14
A	WO2007055887; TEIKOKU PHARMA USA INC [US]; HIBI TORU [US]; 18/05/2007	1 - 14
A	wo2005120459; STRIDES ARCOLAB LTD [IN]; IYER VENKAT SUBRAMANIAN [IN]; KATAGERI SHIVARAJ BASAVARAJ [IN]; 09/03/2006	1 - 14
*Catégories spéciales de documents cités :		
<p>-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs</p> <p>-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté</p>		

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 4 : Remarques de clarté*

- a- Les revendications 11-14 (type suisse) devraient être reformulées dans une forme correcte "composé pour une utilisation médicale", selon l'article 26 (alinéas 4 et 5) de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.
- b- Il est indiqué dans la description que l'ibuprofène sodique dihydraté a comme numéro CAS le 31121-93-4. Or ce numéro n'est pas le numéro CAS de l'ibuprofène sodique dihydrate mais de l'ibuprofène sodium, l'ibuprofène sodique dihydraté ayant comme numéro CAS le 527688-20-6.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 14 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1 - 14	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 14 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2006092569

1. Nouveauté (N) :

Aucun document de l'art antérieur ne décrit une pastille médicamenteuse à base d'ibuprofène telle que décrite dans la revendication 1 de la présente demande.

Par conséquent l'objet des revendications 1-14 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la présente demande a pour objet des pastilles médicamenteuses à sucer de sucre cuit comprenant l'ibuprofène sous forme de sel de sodium ou sel de potassium (pages 28-29), pour leur utilisation dans le traitement des maux de gorge.

L'objet de la revendication 1 diffère de document D1 en ce que le sel d'ibuprofène utilisé est l'ibuprofène sodique dihydraté.

Aucun effet particulier n'est associé à l'ibuprofène sodique dihydraté par rapport aux sels d'ibuprofène utilisés dans D1.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'un sel d'ibuprofène alternatif.

La solution proposée dans la présente demande est évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes :

Sachant que l'utilisation d'ibuprofène sodique dihydraté comme anti-inflammatoire est connue et en l'absence de tout effet surprenant ou inattendu, l'ibuprofène sodique dihydraté est une solution évidente et résulte d'un choix arbitraire que l'homme du métier aurait pu effectuer pour résoudre le problème posé sans que cela n'implique d'activité inventive.

Les résultats de l'étude présentée dans l'exemple 5 de la présente demande ne peuvent pas être considérés comme surprenants ou inattendus, vu que le fait qu'un médicament comprenant de l'ibuprofène soit plus efficace qu'un placebo pour le traitement des maux de gorge aigus est évident.

Par conséquent l'objet des revendications 1-14 n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.