

Brevet N° **84893**  
 du **1er juillet 1983**  
 Titre délivré : **23 NOV. 1983**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes  
 Service de la Propriété Intellectuelle  
 LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: FISONS plc, Fison House, Princes Street, (1)  
Ipswich, Grande-Bretagne, représentée par Monsieur Alain  
Rukavina, avocat à Luxembourg, 11a, boulevard Joseph II, (2)  
 agissant en qualité de mandataire,  
 dépose(nt) ce premier juillet 1983 quatre-vingt-trois (3)  
 à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:  
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"Composition pharmaceutique"

2. la délégation de pouvoir, datée de Loughborough le 10 juin 1983  
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;  
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires;  
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,  
 le 1er juillet 1983  
 déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):  
Monsieur Neil Arthur STEVENSON, 16 Longcliffe Gardens, (5)  
Nanpantan, Loughborough, Leicestershire, Grande-Bretagne.

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de  
 (6) brevet d'invention déposée(s) en (7) Grande-Bretagne  
 le 2 juillet 1982 sous le numéro 82/19185 (8)

au nom de la déposante (9)  
élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg  
11a, boulevard Joseph II (10)  
sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les  
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois. (11)

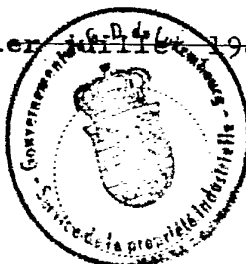
Le mandataire

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des  
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du:

1er juillet 1983

à 15.00 heures



Pr. le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes,  
 P. d.

2.4730

Revendication de la priorité  
de(s) la demande(s) correspondante(s)  
déposée(s) en Grande-Bretagne  
le 2 juillet 1982  
sous le n° 82/19185

# MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

# BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

FISONS PLC.

p o u r

Composition pharmaceutique.


-----

La présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques et un procédé pour les produire.

Un grand nombre d'excipients ont déjà été  
5 proposés pour introduire des médicaments dans l'oeil.  
La solution aqueuse a été de loin le plus courant.  
Ainsi, le 1,3-bis(2-carboxychromone-5-yl)propane-1-ol  
et ses sels pharmaceutiquement acceptables ont été  
proposés pour le traitement d'affections de l'oeil par  
10 administration de compositions pharmaceutiques aqueuses  
(par exemple, brevet anglais n° 1.399.834 et brevet  
australien n° 522.751). Toutefois, ces compositions ont  
l'inconvénient d'exiger une application fréquente, par  
exemple toutes les 2 ou 4 heures, de sorte qu'elles ne  
15 conviennent pas pour la protection nocturne.

Une grande variété de compositions et dispositifs, par exemple des lamelles, ont été suggérés pour retenir des agents pharmaceutiques dans l'oeil.


Les compositions aqueuses gélifiées visqueuses, par exemple celles à base de polyéthylèneglycol,  
20 d'hydroxypropylméthylcellulose ou d'alcool polyvinylique, ont tendance à sécher et former des croûtes sur le contour de l'oeil. De plus, les propriétés rhéologiques des compositions gélifiées peuvent rendre leur  
25 application sur l'oeil difficile. De surcroît, ces compositions aqueuses sont souvent difficiles à stériliser, manquent de stabilité et exigent des agents de conservation pour la prévention de la croissance des bactéries et moisissures. Une autre pommade ophtalmique  
30 que la Demanderesse a examinée et qui est à base de polyéthylène de haut poids moléculaire en solution dans de la paraffine liquide, présente l'inconvénient que lors de l'application sur l'oeil, elle provoque une grave perte de netteté de la vision qui peut durer  
35 jusqu'à une demi-heure, de sorte qu'elle est inaccepta-



ble pour le patient.

La demande publiée de brevet de République  
Fédérale Allemande n° OS 2.634.908, qui concerne  
principalement des pommades dermiques contenant des  
5 sels pharmaceutiquement acceptables du 1,3-bis(2-  
carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol, décrit aussi une  
pommade ophtalmique à base de paraffine. Cette pommade  
ophtalmique à base de paraffine a pour inconvénient de  
manquer d'émollience. Une pommade absorbable contenant  
10 le sel de disodium du 1,3-bis(2-carboxychromone-5-  
yloxy)propane-2-ol dans une base semblable à la base  
pour pommade ophtalmique de la pharmacopée britannique  
est décrite également dans la demande publiée de brevet  
de République Fédérale Allemande n° OS 2.634.908.

15 La base de pommade ophtalmique de la pharma-  
copée britannique présente l'inconvénient de contenir  
de la lanoline, dont on sait qu'elle provoque des  
réactions allergiques chez les sujets sensibles, voir,  
par exemple, R. Breit et A-H. Bandman, British Journal  
20 of Dermatology (1973) 88 414. Un grand nombre de  
dérivés de la lanoline ont été proposés pour remplacer  
celle-ci dans les compositions dermiques, par exemple  
dans le brevet anglais n° 1.341.094 et le brevet des  
Etats-Unis d'Amérique n° 2.725.334. Ces dérivés de la  
25 lanoline sont notamment les lanolines dégraissées ou  
liquides, les lanolines acylées, les lanolines éthoxy-  
lées, les lanolines hydrogénées, les lanolines trans-  
estérifiées, les esters de lanoline et aussi les  
dérivés des produits de saponification de la lanoline,  
30 c'est-à-dire les acides de lanoline et les alcools de  
lanoline, par exemple les alcools de lanoline acétylés.  
On trouve dans Martindale's Extra Pharmacopoeia,  
28ème édition, page 1072, The Pharmaceutical Press,  
Londres, environ 50 préparations de lanoline et dérivés  
35 de la lanoline commercialisées par différents



fabricants.

Certains de ces dérivés, par exemple la lanoline acétylée, dont la synthèse est décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2.725.334, ont des propriétés notablement différentes de celles de la lanoline. Ainsi, la lanoline acétylée et la lanoline diffèrent par le fait que la lanoline est hydrophile et peut absorber au moins deux fois son propre poids d'eau, tandis que la lanoline acétylée est hydrophobe et n'a aucune tendance à absorber l'eau. De plus, L. I. Conrad et al. J. Soc. Cosmectic Chemists, (1955), 6 344, Chem. Abs. (1956) 50 (10) 7404g indiquent que la lanoline facilite la formation d'émulsions eau-dans-l'huile, tandis que la lanoline acétylée hydrophobe n'a pas ou guère d'aptitude à la mise en émulsion. Différentes préparations dermiques dans lesquelles la lanoline a été remplacée par des dérivés de la lanoline ont été décrites, par exemple M.G. Balsam et al., Cosmectics - Science and Technology, Volume 1, 2ème édition, page 146, Wiley-Interscience, New York décrivent des huiles pour la toilette des bébés qui contiennent de la lanoline acétylée et des alcools de lanoline acétylés et F. Tice et al. J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Pharm. Ed. (1959) 20 665, Chem. Abs. (1960) 54 (5) 5077i décrivent une crème pour la peau qui contient de la lanoline et de la lanoline acétylée. Toutefois, il semble n'exister aucune publication concernant l'utilisation de la lanoline acétylée dans les pommades ophtalmiques.

Bien que le remplacement de la lanoline par des dérivés de la lanoline puisse être efficace pour certaines préparations dermiques, notamment certaines pommades, il n'y a pas de raison de supposer que des substitutions analogues dans une pommade ophtalmique conduiraient à une composition acceptable, du fait que

les critères d'acceptation d'une composition dermique et d'une composition ophtalmique sont fort différents. En particulier, la conjonctive de l'oeil est baignée par une couche lacrymale, tandis que la peau est  
5 essentiellement une surface sèche.


La Demanderesse a découvert à présent une pommade ophtalmique acceptable qui comprend un dérivé hydrophobe de la lanoline, à savoir de la lanoline acétylée.

10 L'invention a dès lors pour objet une base de pommade stérile convenant pour l'application dans l'oeil qui comprend une ou plusieurs paraffines et de la lanoline acétylée.

La base de pommade peut contenir un médicament  
15 comme constituant actif. Le constituant actif est de préférence un médicament antiallergique, en particulier, le 1,3-bis(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Le sel pharmaceutiquement acceptable du 1,3-  
20 bis(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol est de préférence un sel de métal alcalin et spécialement le sel de disodium.

La lanoline, dite aussi lanoline anhydre, graisse de laine, cire de laine et adeps lanae, est la  
25 substance cireuse anhydre purifiée isolée de la laine du mouton, *Ovis aries* (Bovidae). Elle consiste principalement en des esters d'acides gras du cholestérol, du lanostérol et d'alcools gras. Par lanoline acétylée, il convient d'entendre des dérivés de la lanoline dans  
30 lesquels certains des radicaux hydroxyles disponibles ont été convertis en radicaux acétoxy par estérification. La Demanderesse préfère la lanoline acétylée dans laquelle 40 à 100% des radicaux hydroxyle disponibles de la lanoline ont été acétylés. Elle  
35 préfère, en particulier, la lanoline acétylée ayant un



indice d'hydroxyle de 0 à 12, et spécialement de 0 à 10.


Les paraffines de la base peuvent être une ou plusieurs paraffines choisies entre la paraffine dure, la paraffine molle et la paraffine liquide. La Demanderesse préfère que la base contienne de la paraffine molle, par exemple de la paraffine molle jaune de la pharmacopée britannique, et de la paraffine liquide, par exemple de la paraffine liquide de la pharmacopée britannique.

Si la chose est désirée, la composition peut contenir une proportion efficace d'un agent de conservation ou stérilisation pharmaceutiquement acceptable convenant pour une pommade. Des exemples d'agents de conservation qui peuvent être utilisés sont (i) le chlorbutol (2,2,2-trichloro-1,1-diméthyléthanol hémihydraté) qui peut être présent dans la composition en quantité de 0,1 à 1%, par exemple d'environ 0,5% p/p, et (ii) le p-hydroxybenzoate de méthyle, soit seul, soit conjointement avec le p-hydroxybenzoate de propyle. La concentration totale en esters hydroxybenzoïques de la composition peut s'échelonner de 0,08 à 0,2% p/p.

La Demanderesse préfère que la base de pommade comprenne une proportion majeure d'une paraffine molle jaune, de préférence 70 à 90%, plus avantageusement 75 et 85% et, en particulier, 78 à 82% p/p.

La Demanderesse préfère que la base de pommade comprenne une proportion mineure d'une paraffine liquide, de préférence 5 à 15%, plus avantageusement 6 à 14% et, en particulier 8 à 12% p/p.

La Demanderesse préfère que la base de pommade comprenne une proportion mineure de lanoline acétylée, de préférence 0,1 à 15%, plus avantageusement 0,5 à 14% et, en particulier, 5 à 12% p/p.



La composition peut contenir 0,1 à 30%, de préférence 0,5 à 15% et plus avantageusement 2 à 6% p/p de constituant actif.


Le constituant actif est de préférence utilisé  
5 sous forme micronisée, par exemple d'une granulométrie moyenne inférieure à 30  $\mu$ m et de préférence de 0,1 à 10  $\mu$ m.

Les pommades et crèmes sont traditionnellement produites par dispersion des constituants actifs dans  
10 la base de pommade fondue, par homogénéisation, par refroidissement et par introduction dans des récipients appropriés à la température ambiante. La Demanderesse a toutefois observé que ce mode opératoire, dans le cas de pommades conformes à l'invention, est source de  
15 difficultés et tend à donner des compositions instables qui exsudent.

La Demanderesse a découvert à présent, avec surprise, qu'on obtient des produits satisfaisants en remplissant les récipients à médicament à une température  
20 supérieure à 50°C.

L'invention a donc également pour objet un procédé pour produire dans un récipient à médicament, une pommade conforme à l'invention qui contient un constituant tel que défini ci-dessus, suivant lequel on  
25 disperse le constituant actif dans la base de pommade fondue conforme à l'invention, et on introduit le mélange résultant dans le récipient à médicament à une température supérieure à 50°C.

Le constituant actif peut être dispersé dans  
30 la base fondue à l'aide d'un agitateur, de préférence un appareil mélangeur. La base fondue est de préférence chauffée à environ 100-120°C, plus avantageusement 80-100°C, avant la dispersion du constituant actif. La Demanderesse préfère stériliser la base fondue avant  
35 d'y disperser le constituant actif, par exemple par





filtration sur un filtre approprié, comme un filtre de 1,2  $\mu$ m.

Le constituant actif peut être dispersé dans la quantité totale de base ou bien peut être dispersé dans une petite quantité de la base, après quoi la dispersion peut être diluée avec le reste de la quantité de base requise.

La Demanderesse préfère stériliser la pommade, par exemple par chauffage à 150°C pendant 1 heure, avant de l'introduire dans le récipient à médicament.

La Demanderesse préfère que les récipients à médicament soient stérilisés avant remplissage, par exemple par irradiation gamma ou par exposition à l'oxyde d'éthylène. Les récipients peuvent être des récipients classiques pour des pommades, par exemple des capsules ophtalmiques d'une dose unitaire ou de préférence des tubes. La Demanderesse préfère en particulier des tubes faits d'une matière plastique, par exemple le poly(chlorure de vinyle), ou d'un métal malléable approprié, par exemple l'aluminium. La Demanderesse préfère que chacun des tubes soit muni d'un bec convenant pour appliquer une quantité efficace de la pommade dans l'oeil.

La température de remplissage du récipient à médicament est de préférence de 50 à 70°C, plus avantageusement de 55 à 65°C et, en particulier, de 58 à 62°C.

Toutes les opérations sont exécutées de préférence aseptiquement en milieu stérile.

L'invention a, en outre, pour objet un procédé de traitement d'affections de l'oeil chez un mammifère, par exemple l'être humain, dans lesquelles des réactions allergiques ou immunitaires ont un rôle au moins contributif, suivant lequel on administre une quantité efficace d'une pommade conforme à l'invention dans



l'oeil du mammifère souffrant d'une telle affection.


La dose administrée varie évidemment avec l'affection à traiter, sa gravité et le patient.

Les pommades conformes à l'invention offrent  
5 l'avantage d'être moins allergisantes et plus stables, de moins exsuder, d'avoir de meilleures propriétés rhéologiques, d'être plus acceptables pour le patient ou d'agir plus longtemps que les pommades connues d'une formulation analogue.

10 Des affections de l'extérieur de l'oeil dans lesquelles le procédé de l'invention est d'une application indiquée sont notamment le catarrhe printanier (kérato-conjonctivite printanière) et les ulcérations ou infiltrations marginales de la cornée. D'autres  
15 états qui peuvent être traités par le procédé de l'invention sont notamment les effets du rhume des foins sur l'oeil, "l'oeil allergique" dont l'allergène est connu ou non et la conjonctivite printanière/estivale. Par ce dernier terme, il convient  
20 d'entendre les affections allergiques de l'oeil qui se manifestent au printemps et en été lorsqu'un allergène extérieur participe à l'affection. D'autres états de l'oeil qu'il convient de mentionner sont l'oeil irritable ou conjonctivite non spécifique, la kératite et  
25 conjonctivite par herpès simplex, la kératite et conjonctivite par herpès Zoster, les infections par adénovirus, la conjonctivite à phlyctène, la réjection de l'homogreffe de cornée, le trachome, l'uvéite antérieure et la sensibilité aux médicaments.

30 Les pommades conformes à l'invention offrent l'avantage particulier de permettre le traitement de ces affections pendant la nuit.

L'invention est décrite plus en détail ci-après à titre d'illustration uniquement, par l'exemple  
35 suivant.



EXEMPLE

	Sel disodique de 1,3-bis(2-carboxy- chromone-5-yloxy)propane-2-ol (micronisé)	4,0% p/p
	Paraffine molle jaune, pharmacopée 5 britannique	76,8% p/p
	Paraffine liquide, pharmacopée britannique	9,6% p/p
	Lanoline acétylée ("Modulan" R)	9,6% p/p

Mode opératoire

- On ajoute lentement le sel disodique de 1,3-  
10 bis(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol peu à peu et  
sous vive agitation à une petite fraction des consti-  
tuants préchauffés et stérilisés de la base de pommade  
à 90°C. Au terme de l'addition, on poursuit l'incorpora-  
15 tion pendant encore 15 minutes, puis on stérilise la  
dispersion concentrée en la chauffant à 150°C pendant  
une 1 heure. On introduit la dispersion concentrée  
ensuite dans un homogénéiseur chauffé à 80-100°C et on  
y ajoute les autres constituants de la base de pommade  
lentement sous agitation ininterrompue. Au terme de  
20 l'addition, on agite la pommade fondue pendant encore  
15 minutes, puis on la refroidit jusqu'à une tempéra-  
ture de 58-62°C. On introduit la pommade ensuite dans  
des tubes préstérilisés pour pommade ophtalmique qu'on  
scelle et qu'on laisse refroidir jusqu'à la température  
25 ambiante.

## R E V E N D I C A T I O N S

-----

1.- Base de pommade stérile convenant pour une administration ophtalmique, caractérisée en ce qu'elle  
5 comprend une ou plusieurs paraffines et de la lanoline acétylée.

2.- Pommade, caractérisée en ce qu'elle comprend comme constituant actif un médicament et une base de pommade suivant la revendication 1.

10 3.- Pommade suivant la revendication 2, caractérisée en ce que le constituant actif est un médicament antiallergique.

4.- Pommade suivant la revendication 2 ou 3, caractérisée en ce que le constituant actif est le 1,3-  
15 bis(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.


5.- Pommade suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la lanoline acétylée comprend de la lanoline dont 40 à  
20 100% des radicaux hydroxyle disponibles ont été acétylés.

6.- Pommade suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les paraffines sont choisies entre la paraffine dure, la  
25 paraffine molle et la paraffine liquide.

7.- Pommade suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les paraffines sont la paraffine molle et la paraffine liquide.

30 8.- Pommade suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la base comprend 70 à 90% p/p de paraffine molle jaune, 5 à 15% p/p de paraffine liquide et 0,1 à 15% p/p de lanoline acétylée.

35 9.- Pommade suivant l'une quelconque des



revendications 2 à 8, caractérisée en ce qu'elle contient 0,1 à 30% p/p de constituant actif.

10.- Procédé pour produire une pommade suivant l'une quelconque des revendications 2 à 9, dans un  
5 récipient à médicament, caractérisé en ce qu'on disperse le constituant actif dans une base de pommade fondue suivant la revendication 1 et on introduit le mélange résultant dans le récipient à médicament à une température supérieure à 50°C.

10

Dessins : ...../..... planches

.....~~12~~ pages dont .....1 page de garde

.....9 pages de description

.....2 pages de revendication

...../..... abrégé descriptif

Luxembourg, le -1 JUL. 1983

Le mandataire :

Me Alain Rukavina

