



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 887.922

Classif. Internat. : A 61K

Mis en lecture le : 01-07-1981

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;

Vu le procès-verbal dressé le 12 mars 1981 à 14 h. 55

au Service de la Propriété industrielle ;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : DOMPE' FARMACEUTICI S.P.A.,
Via San Martino, 12-12/a, I-20122 Milan (Italie),

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Compositions pharmaceutiques à activités
mucolytique, bronchosecréto lytique et antibronchospastique,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Italie le 17 mars 1980, n° 20699 A/80

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 31 mars 1981

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

887922

M E M O I R E D E S C R I P T I F

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au nom de :

DOMPE' FARMACEUTICI S.p.A.

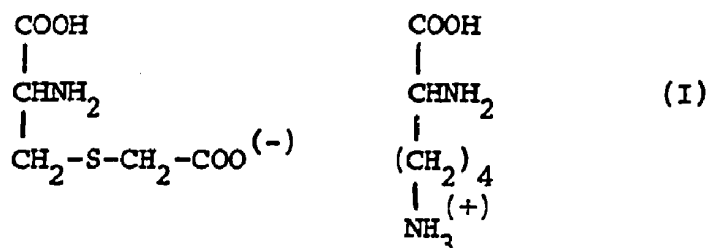
pour :

"Compositions pharmaceutiques à activités mucolytique, bronchosecréto-lytique et antibronchospastique"

Priorité d'une demande de brevet en Italie déposée le 17 mars 1980, sous le n° 20699 A/80



L'invention concerne des compositions pharmaceutiques, que l'on peut administrer par voie orale ou parentérale et présentant des activités mucolytique, bronchosecréto-lytique et antibronchospastique, ces compositions étant caractérisées en ce qu'elles sont constituées de sels de lysine de la carboxyméthylcystéine de formule (I)



ou comprenant ces sels comme principes actifs, formule dans laquelle les deux composants peuvent se présenter sous forme racémique, lévogyre ou dextrogyre.

Les composés de la formule (I) peuvent s'obtenir par réaction de la carboxyméthylcystéine (racémique, dextrogyre ou lévogyre) avec de la lysine (également racémique, dextrogyre ou lévogyre). La réaction peut être menée, éventuellement en présence de solvants, sur les deux composants tels quels, ou sur un sel alcalin ou alcalino-terreux de la carboxyméthylcystéine et sur un sel d'addition d'acide de la lysine.

Les composés (I) présentent des activités mucolytique, bronchosecréto-lytique et antibronchospastique remarquables. Ces activités sont en partie connues pour le carboxyméthylcystéine, mais il s'est révélé que les sels de lysine de ce composé sont pourvus d'effets mucolytique, bronchosecréto-lytique ou antibronchospastique particulièrement élevés, qui se manifestent en outre plus rapidement ; ces sels sont par-dessus tout caractérisés par une bio-disponibilité ou degré d'assimilation biologique supé-

L

rieur imprévisible. Cette bio-disponibilité plus élevée tolère des taux plasmatiques de (I) nettement supérieurs et plus rapides, par rapport à la carboxyméthylcystéine.

Les résultats caractéristiques constatés sont communs à tous les composés (I), indépendamment de la chiralité des deux constituants mais apparaissent comme étant particulièrement accentués dans le cas du (-)-carboxyméthylcystéinate de (±)-lysine.

Les composés (I) peuvent être administrés sous les formes pharmaceutiques les plus variées, par exemple sous forme de comprimés, de capsules ou de dragées, de sachets effervescents, de sirops, d'ampoules pour injection intramusculaire ou intraveineuse, de suppositoires ou de compositions à aérosol.

La préparation des composés (I) est illustrée ci-après à titre d'exemple pour le (-)-carboxyméthylcystéinate de (±)-lysine.

Exemple

On dissout 20,1 g (0,1 mole) du sel sodique de la (-)-S-carboxyméthylcystéine dans 60 ml de H₂O et on ajoute une solution de 18,25 g (0,1 mole) de chlorhydrate de (±)-lysine dans 100 ml d'eau.

Le mélange est ensuite traité avec 300 ml d'éthanol absolu ; on filtre le chlorure de sodium qui s'est séparé, on évapore jusqu'à environ 70 ml, on ajoute encore 250 ml d'éthanol absolu et on élimine le chlorure de sodium résiduaire par filtration. Le filtrat est évaporé sous vide jusqu'à siccité.

On obtient 29 g (rendement d'environ 89%) de (-)-carboxyméthylcystéinate de (±)-lysine, point de fusion de 200-203°C.

2

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{23}N_3O_6S$

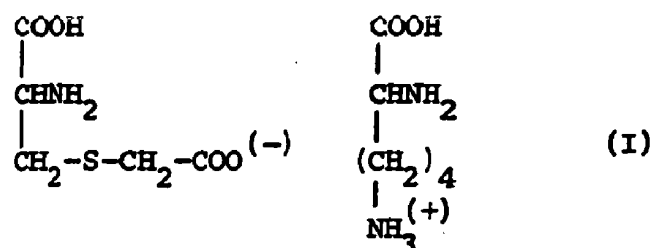
(Poids moléculaire : 325,4)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculé, %	40,56	7,07	12,91
Trouvé, %	40,81	7,13	12,78

$[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$; substance incolore, cristalline, soluble dans l'eau et le méthanol, moins soluble dans l'éthanol, presque insoluble dans l'acétone et l'éther.

REVENDEICATIONS

1. Compositions pharmaceutiques à activités mucolytique, bronchosecréto lytique et antibronchospastique, caractérisées en ce qu'elles sont constituées de, ou comprennent comme principe actif, un composé de la formule :



dans laquelle les deux composants peuvent se présenter sous la forme racémique, lévogyre ou dextrogyre.

2. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 1, formulées pour une administration par voie orale.

3. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 1, formulées pour une administration par voie parentérale.

4. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 1, formulées pour une administration avec aérosol.

5. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 1, formulées pour une administration sous forme de supposi-

d

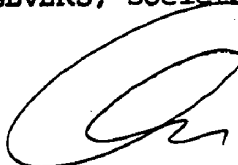
toires.

6. Comme composé nouveau plus particulier, le (-)-carboxyméthylcystéinate de $(\pm)$ -lysine.

Bruxelles, le 12 mars 1981

P.Pon de DOMPE' FARMACEUTICI S.p.A.

P.Pon du Bureau GEVERS, société anonyme

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'P' followed by a smaller, more fluid signature.