



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1006233A3

NUMERO DE DEPOT : 09300146

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 14 Juin 1994

**Le Ministre des Affaires Economiques,**

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 16 Février 1993 à 15H00 à l'Office de la Propriété Industrielle

**ARRETE :**

ARTICLE 1.- Il est délivré à : RESDEVCO RESEARCH & DEVELOPMENT COMPANY Ltd.  
banai Street 7, JERUSALEM(ISRAEL)

représenté(e)(s) par : VOSSWINKEL Philippe, GEVERS Patents, Rue de Livourne 7 Bte 5  
- B 1050 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITION POUR APPLICATION NASALE.

INVENTEUR(S) : Shabtay Dikstein, banai Street 7, Jerusalem (IL)

PRIORITE(S) 24.02.92 IL ILA 101056

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 14 Juin 1994  
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L.  
Directeur

COMPOSITION POUR APPLICATION NASALE

Le "syndrome du nez sec", dont une manifestation est la Rhinitis sicca et une autre est la rhinite atrophique, est un sérieux problème médical et il est sans doute aussi un effet secondaire de certains traitements médicamenteux des fosses nasales. La présente invention remédie au problème du "nez sec" en fournissant une formulation contenant un agent humidifiant-humectant, un polyol comme la glycérine ou un polyalkylène glycol dans une base visqueuse, ayant de préférence un profil rhéologique non newtonien. La formulation sert aussi de véhicule pour la distribution de médicament.

Le traitement actuel d'un état anormal des fosses nasales comprend l'utilisation de liquides ou de pommades médicamenteux administrés au nasopharynx. L'un des résultats de l'administration de préparations visqueuses aqueuses est qu'après l'évaporation de l'eau, l'agent conférant la viscosité forme une croûte désagréable. De plus, un problème ou effet secondaire très sérieux est la sensation du "nez sec", pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement satisfaisant notable.

Les compositions de la présente invention remédient dans une large mesure aux problèmes définis plus haut, en fournissant un agent formant un gel non newtonien en présence d'un humidifiant puissant comme la glycérine, un polyéthylène glycol 300 à 1000, ou un polypropylène glycol d'environ 300 à 1000. Le gel non newtonien est avantageusement formé à partir d'un polymère anionique neutralisé comme un carbomère ou l'acide hyaluronique. On a trouvé de façon inattendue qu'il faut une viscosité élevée pour obtenir un effet clinique satisfaisant, c'est-à-dire la viscosité du Carbopol 940 à 0,3%, pH 7,0, dans l'eau. D'un point de vue pratique, un gel non newtonien est un gel dont la viscosité initiale comprise entre 1 seconde à 100 secondes, change au moins deux fois et de préférence au moins 5 fois (voir, annexe 1, exemple 1).

Les exemples non limitatifs suivants illustrent davantage la présente invention. Dans les exemples, les pourcentages sont en poids.

Exemple 1

Carbomer 940 neutralisé par NaOH	0,4 %
Glycérine	2,6 %
Eau	q.s.p. 100,0 %

5 Exemple 2

Carbomer 934 neutralisé par NaOH	0,6 %
Glycérine	2,7 %
Eau	q.s.p. 100,0 %

Exemple 3

10 Carbomer 940 neutralisé par NaOH	0,5 %
Polyéthylène glycol 400	12,0 %
Eau	q.s.p. 100,0 %

Exemple 4

15 Il est identique à l'exemple 1 et comprend de plus 0,04% de naphazoline ou un autre agent décongestionnant convenable.

Exemple 5

Il est identique à l'exemple 1 et comprend de plus 0,2% de phényléphrine ou un autre agent décongestionnant convenable.

Exemple 6

20 Il est identique à l'exemple 2 et comprend de plus 0,05% de phosphate de dexaméthasone sodium ou un autre agent anti-inflammatoire convenable.

Exemple 7

25 Il est identique à l'exemple 1 et comprend de plus 0,1% de diphénhydramine ou un autre agent anti-histaminique convenable.

Exemple 8

Il est identique à l'exemple 2 et comprend de plus 0,1% de néomycine.

Exemple 9

Il est identique à l'exemple 2 et comprend de plus 0,3% de dihydroergotamine.

Des conservateurs et d'autres additifs convenables  
5 peuvent être ajoutés dans les formulations des exemples ci-dessus. Elles peuvent être conditionnées en doses unitaires ou en spray. Dans tous les exemples, le carbomère peut être remplacé en totalité ou en partie par de l'acide hyaluronique. S'il est utilisé seul, il est employé à une concentration d'environ 1,0%, à  
10 condition que le poids moléculaire soit d'environ 2 millions.

Dans tous les exemples, le polymère anionique peut être neutralisé par une quelconque base organique ou inorganique acceptable du point de vue physiologique.

La base viscoélastique contenant l'humectant peut  
15 être additionnée d'un quelconque médicament non ionique ou cationique sous la forme d'un sel de polyanion. Les médicaments anioniques ne peuvent être ajoutés qu'à une faible concentration (généralement inférieure à 0,05%) ou sous forme de phase insoluble dans l'eau, par exemple, une suspension, des particules  
20 enrobées ou une émulsion. Plus d'une sorte de médicament peut bien sûr être ajoutée à la préparation finale. Le médicament inclus est pour un traitement local ou systémique.

Etudes cliniques

25 Une étude préliminaire effectuée sur 10 patients avec la formulation de l'exemple 1, mais ne contenant que 0,1% de Carbomer 940, fournit les résultats suivants. Les patients se plaignent de sensation de brûlure, 5 se plaignent de déglutition déplaisante et 5 se plaignent d'une diminution de la puissance  
30 olfactive. L'effet humidifiant dure pendant 1 heure. Les études cliniques effectuées avec la préparation de l'exemple 1 sur 10 patients, montrent qu'elle soulage les symptômes de la sensation du "nez sec" pendant environ 2 heures. L'action bénéfique d'une solution saline isotonique dans les mêmes états pathologiques ne  
35 dure que pendant 15 minutes seulement. Aucun des patients ne

se plaint d'une sensation de brûlure, de déglutition déplaisante ou de diminution de la puissance olfactive.

Dans une autre série d'études, la formulation de l'exemple 2 est comparée à une préparation de xylométazoline du commerce, au cours d'une essai sur 5 patients souffrant du syndrome du nez sec pendant 1 semaine, à raison de 3 fois par jour. Ces patients utilisent une composition de l'exemple 2 pendant une semaine, puis la préparation de xylométazoline du commerce pendant une semaine. Tous les patients préfèrent la formulation de l'exemple 2; 3 patients trouvent que celle-ci exerce un effet plus long et plus net.

## REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour application intranasale pour le traitement et le soulagement de maladies et de gênes au niveau des fosses nasales, et pour le soulagement du "syndrome du nez sec", qui comprend une concentration efficace essentiellement isotonique d'un humectant et un polymère de haut poids moléculaire acceptable du point de vue physiologique ayant un poids moléculaire d'au moins environ 500.000 et à une concentration d'au moins 0,2% en poids, contenant éventuellement au moins un composé actif du point de vue pharmaceutique.
2. Composition suivant la revendication 1, dans laquelle le polymère est constitué par un ou des polymères anioniques neutralisés ou partiellement neutralisés.
3. Composition suivant les revendications 1 ou 2, ayant un profil non newtonien.
4. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le poids moléculaire du polymère est compris entre 1.000.000 et 5.000.000.
5. Composition suivant l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans laquelle la concentration du polymère est comprise entre 0,2 et 2,0% en poids.
6. Composition suivant l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans laquelle le polymère a un poids moléculaire compris entre 2.000.000 et 4.000.000 et sa concentration est comprise entre 0,4 et 0,8%.
7. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle le polymère est un carbomère (polyacrylate), l'acide hyaluronique ou leur combinaison.
8. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle l'humectant est sous la forme d'une solution isotonique de glycérine ou d'un polyalkylène glycol ayant un poids moléculaire de 300 à 1.000.
9. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, qui contient moins de 1,5 mM de sels

inorganiques.

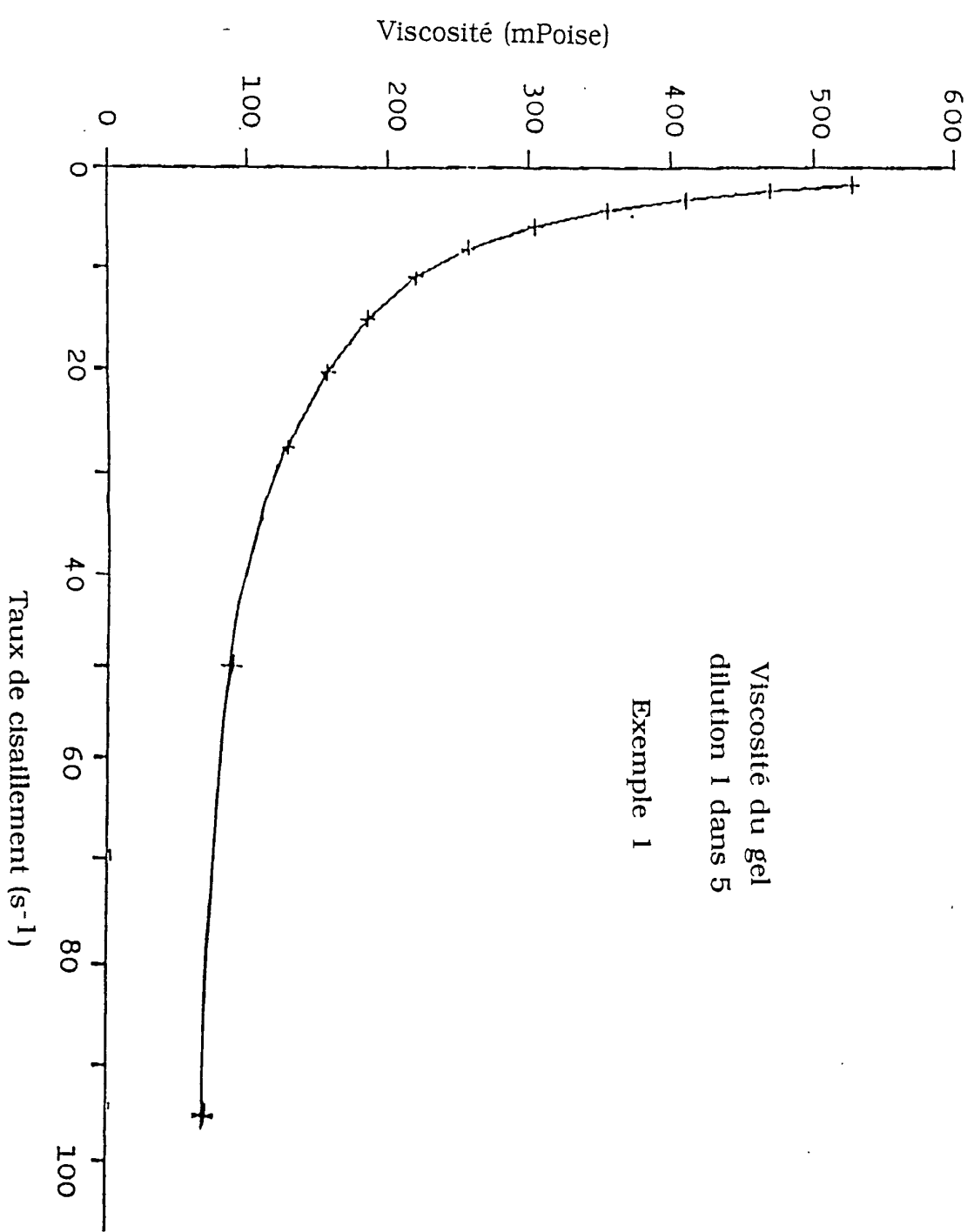
10. Composition suivant la revendication 8, dans laquelle le polyalkylène glycol est un polyéthylène glycol ou un polypropylène glycol.

5 11. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, qui contient en tant que composant supplémentaire, un ou plusieurs des composants suivants : un agent décongestionnant, un agent anti-inflammatoire, un agent anti-histaminique, un agent anti-allergique, un antibiotique ou un  
10 quelconque autre agent pharmaceutique pour une action locale ou systémique.

12. Composition pharmaceutique pour application intranasale pour le traitement des maladies et des gênes au niveau des fosses nasales, comme le syndrome du nez sec,  
15 contenant un humécéant et un polymère sous la forme d'une solution isotonique, suivant l'une quelconque des revendications précédentes et en référence à l'un quelconque des exemples.

13. Application pour le traitement des maladies, des gênes au niveau des fosses nasales et du syndrome du nez sec, qui  
20 comprend l'administration d'une composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 12.

14. Méthode pour distribuer des médicaments ayant une action systémique par application nasale utilisant comme véhicule, une composition suivant l'une quelconque des  
25 revendications 1 à 12.



Viscosité du gel  
dilution 1 dans 5

Exemple 1





Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BO 4480  
BE 9300146

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.5)
X	GB-A-2 196 255 (RESDEVCO RESEARCH & DEVELOPMENT CO LTD) 27 Avril 1988 * le document en entier *	1-7,9-11	A61K9/72 A61K47/30 A61K47/02
X	EP-A-0 130 550 (INTERMEDICAT GMBH) 9 Janvier 1985 * page 15 - page 16; exemple 2; tableau 2 *	1-4,6-14	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 90, no. 59 (C-270)15 Mars 1985 & JP-A-59 196 825 (TOSHIYUKI NAKAJIMA) 8 Novembre 1984 * abrégé * & DATABASE WPI Section Ch, Week 8451, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A10, AN 84-315118 & JP-A-59 196 825 (NAKAJIMA T.) 8 Novembre 1984 * abrégé *	1-5,7-9, 12,13	
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8842, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A03, AN 88-297302 & JP-A-63 218 617 (YONEDA T.) 12 Septembre 1988 * abrégé * & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 130, no. 11 (C-558)11 Janvier 1989 & JP-A-63 218 617 (TOYOAKI YONEDA) 12 Septembre 1988 * abrégé *	1-5,7,8, 12,13	A61K
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		18 Février 1994	Boulois, D
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date	
A : arriére-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

1  
EPO FORM 1503 03.92 (P04C48)



Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BO 4480  
BE 9300146

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.5)
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8734, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A12, AN 87-240062 & JP-A-62 164 624 (HISAMITSU PHARM KK) 21 Juillet 1987 * abrégé * & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 120, no. 5 (C-467)8 Janvier 1988 & JP-A-62 164 624 (HISAMITSU PHARM. CO INC) 21 Juillet 1987 * abrégé *	1-3,5,7, 8,10,11, 14	
X	--- EP-A-0 140 434 (PRODOTTI FORMENTI) 8 Mai 1985 * page 16 - page 17; exemples 5,6 * ---	1-5, 11-14	
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 8611, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A03, AN 86-073518 & JP-A-61 024 510 (MAINICHI COMMUNICAT.) 3 Février 1986 * abrégé * & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 101, no. 72 (C-354)18 Juin 1986 & JP-A-61 024 510 (MAINICHI KK) 3 Février 1986 * abrégé * -----	1-4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		18 Février 1994	Boulois, D
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> 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 antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant			

1  
EPO FORM 1503 (3.82) (P04C46)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 4480  
BE 9300146

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

18-02-1994

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB-A-2196255	27-04-88	DE-A- 3734835	01-06-88
		FR-A- 2604906	15-04-88
		SE-A- 8703972	15-04-88
		US-A- 5106615	21-04-92
-----			
EP-A-0130550	09-01-85	DE-A- 3323389	10-01-85
		JP-A- 60036414	25-02-85
-----			
EP-A-0140434	08-05-85	DE-A- 3486191	09-09-93
		DE-T- 3486191	16-12-93
		JP-A- 60115516	22-06-85
-----			