



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.³: A 61 K 31/35**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑪

628 517

⑲ Numéro de la demande: 2895/78

⑳ Date de dépôt: 16.03.1978

㉓ Priorité(s): 17.03.1977 GB 11390/77

㉔ Brevet délivré le: 15.03.1982

㉕ Fascicule du brevet
publié le: 15.03.1982㉖ Titulaire(s):
Fisons Limited, London (GB)㉗ Inventeur(s):
Joachim Augstein, Loughborough/Leics (GB)
Roger Edward Collingwood Altounyan,
Wilmslow/Ches (GB)
Thomas Brian Lee, Loughborough/Leics (GB)㉘ Mandataire:
Kirker & Cie, Genève⑤④ **Médicament anti-allergique.**

⑤⑦ Le médicament comprend, soit un sel du 1,3-bis(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol avec un composé basique contenant un hétérocycle azoté hexagonal et manifestant des propriétés antihistaminiques, antagonistes du récepteur H₁ soit un mélange comprenant (a) un ou plusieurs composés choisis parmi le 1,3-bis(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol et ses sels pharmaceutiquement acceptables et (b) un ou plusieurs antihistaminiques contenant un hétérocycle azoté hexagonal et manifestant des propriétés antagonistes du récepteur H₁.

REVENDEICATIONS

1. Médicament antiallergique, caractérisé en ce qu'il contient le reste acyle du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol et au moins un composé basique ayant un cycle azoté hexagonal et manifestant des propriétés antihistaminiques antagonistes du récepteur H₁.
2. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le reste acyle du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol et le composé basique sont liés ensemble sous forme de sel.
3. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le composé basique est mélangé à du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol ou à un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
4. Médicament suivant l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que l'antihistaminique est la triméprazine, la cyproheptadine, la phéniramine, la mépyramine, la chlorphéniramine, la bromphéniramine, le diméthindène, la carbinoxamine, la triplénnamine, la triprolidine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
5. Médicament suivant la revendication 2, caractérisé en ce que ledit sel a une solubilité dans l'eau d'au moins 1% poids/volume, de préférence d'au moins 4% poids/volume.
6. Médicament suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il contient du cromoglycate disodique.
7. Médicament suivant l'une des revendications 3 ou 6, caractérisé en ce qu'il ne contient qu'un seul composé basique antihistaminique et un seul composé comprenant le reste acyle du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol.
8. Médicament suivant l'une des revendications 3, 6 ou 7, caractérisé en ce qu'il contient de 0,2 à 1000 parties, de préférence de 0,5 à 40 parties en poids de 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol ou de sel de ce dernier, exprimées en cromoglycate disodique, par partie en poids de composé basique antihistaminique.
9. Médicament suivant la revendication 8, caractérisé en ce qu'il contient du cromoglycate disodique et de la triprolidine dans un rapport pondéral de 20:1.
10. Médicament selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est sous la forme d'une solution aqueuse contenant jusqu'à 10% en poids du sel ou du mélange.
11. Médicament suivant la revendication 10, caractérisé en ce qu'il contient un agent de conservation, un agent séquestrant ou un tampon.
12. Médicament suivant la revendication 11, caractérisé en ce que l'agent de conservation comprend du chlorure de benzalkonium ou du phényléthanol.
13. Médicament suivant l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'une poudre et comprend de fines particules de l'antihistaminique et/ou du sel du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol.
14. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il contient un sel du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol avec la chlorphéniramine.
15. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il contient un sel du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol avec la triprolidine.

On connaît depuis longtemps divers antihistaminiques à utiliser pour le traitement palliatif des états allergiques. Cependant, les antihistaminiques ont été pour la plupart administrés de manière systématique, par exemple sous la forme d'élixirs, de comprimés ou de capsules, entre autres. En outre, la plupart des antihistaminiques exercent des effets secondaires indésirables, par exemple un effet

sédatif, de sorte que leur utilisation en forte dose n'est pas recommandée lorsque le patient doit exercer une activité comme conduire un véhicule.

Le cromoglycate disodique a également été recommandé pour le traitement des états allergiques et en particulier de l'asthme et de la rhinite allergiques. Au contraire des antihistaminiques, le cromoglycate disodique a été utilisé en prophylaxie et n'est généralement pas recommandé dans un but curatif, c'est-à-dire durant une attaque allergique.

La titulaire a découvert à présent que les mélanges de cromoglycate disodique avec certains antihistaminiques et les sels du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol avec ces antihistaminiques offrent l'avantage d'assurer un traitement tant palliatif que prophylactique, d'être plus efficaces, de conduire à moins d'effets secondaires, de pouvoir être utilisés en plus faible dose, de pouvoir être administrés directement au site de l'allergie, d'avoir un effet plus long, d'être plus stables et de posséder d'autres propriétés intéressantes supérieures à celles des antihistaminiques utilisés isolément, du cromoglycate disodique utilisé isolément ou de certains autres mélanges étudiés en pharmacologie pour le traitement de manifestations nasales ou oculaires d'allergie.

L'invention a pour objet un médicament antiallergique qui contient le reste acyle du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol et au moins un composé basique contenant un hétérocycle azoté hexagonal et manifestant des propriétés antihistaminiques antagonistes du récepteur H₁.

Le composé basique antihistaminique exerçant un effet antagoniste du récepteur H₁ peut être, par exemple, la triméprazine, la cyproheptadine, la phéniramine, la mépyramine, la chlorphéniramine, la bromphéniramine, le diméthindène, la carbinoxamine, la triplénnamine ou, de préférence, la triprolidine.

Dans le médicament selon l'invention, le 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol et le composé basique antihistaminique peuvent être combinés sous forme de sel, auquel cas on préfère que le sel ait une solubilité dans l'eau d'au moins 1% et plus avantageusement d'au moins 4% poids/volume.

Le sel peut être obtenu par double décomposition, par exemple par réaction d'un sel convenable, comme le sel de sodium, du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol avec un sel approprié, comme le chlorhydrate, de l'antihistaminique. Cependant, le sel s'obtient, de préférence, par réaction du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol sous forme d'acide libre avec l'antihistaminique sous forme de base libre du fait qu'il ne se forme ainsi aucun sous-produit inorganique. La réaction peut être effectuée dans un solvant inerte dans les conditions de la réaction. Le solvant est de préférence un solvant dans lequel le sel recherché est soluble, par exemple l'eau ou un alcool comme l'éthanol. Le sel recherché peut être isolé et purifié, par exemple, par cristallisation ou lyophilisation.

Dans le médicament selon l'invention, le sel peut donc se trouver non à l'état de solution, par exemple le sel peut être sous une forme sensiblement sèche ou bien en mélange avec insuffisamment de liquide tel que l'eau pour sa dissolution complète.

Le sel peut, si la chose est désirée, être utilisé conjointement avec un ou plusieurs autres sels de 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol, notamment le sel disodique.

Le médicament selon l'invention peut aussi consister en un mélange qui comprend:

a) un ou plusieurs composés choisis parmi le 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol et ses sels pharmaceutiquement acceptables repris ci-après collectivement sous l'appellation d'agent actif, en combinaison avec

b) un ou plusieurs antihistaminiques exerçant un effet antagoniste du récepteur H₁ et contenant un hétérocycle azoté hexagonal.

La titulaire préfère prendre comme agent actif le sel disodique du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol, appelé habituellement cromoglycate disodique ou cromolyne sodique, ou bien un sel de ce composé avec un composé basique contenant un hétérocycle

azoté hexagonal et manifestant des propriétés antihistaminiques antagonistes du récepteur H_1 .

L'antihistaminique peut être l'un quelconque de deux décrits plus haut, éventuellement à l'état de sel pharmaceutiquement acceptable, par exemple de chlorhydrate, de tartrate ou de maléate.

Le rapport entre l'agent actif et l'antihistaminique dans la composition varie avec la nature de l'agent actif particulier et de l'antihistaminique utilisé et avec l'utilisation spécifique prévue pour la composition. Lorsque l'agent actif est lui-même un sel du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol avec un antihistaminique, la proportion d'antihistaminique libre nécessaire (c'est-à-dire de l'antihistaminique lui-même à l'état de base ou d'un sel autre que celui formé avec le 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol) peut être nulle ou seulement très faible.

La titulaire préfère que la composition ne comprenne qu'un seul agent et qu'un seul antihistaminique.

Une dose quotidienne convenable d'agent actif pour la plupart des applications est de 1 à 100 mg, mais de préférence de 1 à 20 mg, à exprimer en cromoglycate disodique.

La dose quotidienne convenable d'antihistaminique dépend de la nature de l'antihistaminique et tombe dans les intervalles ci-après:

Cyproheptadine (sous forme de chlorhydrate)	0,1-40 mg
Triméprazine (sous forme de tartrate)	0,1-40 mg
Phéniramine (sous forme de maléate)	0,1-50 mg
Mépyramine (sous forme de maléate)	0,1-100 mg
Chlorphéniramine (sous forme de maléate)	0,1-20 mg
Bromphéniramine (sous forme de maléate)	0,1-8 mg
Diméthindène (sous forme de maléate)	0,1-6 mg
Carbinoxamine (sous forme de maléate)	0,1-8 mg
Tripéennamine (sous forme de chlorhydrate)	0,1-100 mg
Tripolidine (sous forme de chlorhydrate)	0,1-7,5 mg

De préférence, la dose quotidienne d'antihistaminique est de 0,1 à 5 mg et plus avantageusement de 0,5 à 2 mg.

La dose de composition peut être administrée en 1 à 6 prises, mais de préférence 2 à 4 prises par jour. Chaque dose peut comprendre une ou plusieurs doses unitaires.

Les rapports spécifiques des agents actifs particuliers et des antihistaminiques particuliers de compositions quelconques conformes à l'invention peuvent être déterminés au départ des doses quotidiennes ci-dessus. La titulaire préfère que la composition contienne 1000 à 0,2 partie en poids et plus avantageusement 40 à 0,5 partie en poids d'agent actif (à exprimer en cromoglycate disodique) par partie en poids d'antihistaminique. Elle préfère en particulier que la composition contienne le cromoglycate disodique et la tripolidine dans un rapport pondéral d'environ 20:1.

Pour traiter un état ayant une composante allergique de l'œil, du nez ou de la peau, par exemple la rhinite allergique, on administre un sel et/ou un mélange conforme à l'invention à un mammifère, par exemple l'homme souffrant d'un tel état. Le procédé est préféré pour le traitement du nez.

Les états de l'œil externe auxquels il est possible d'appliquer la composition de l'invention sont notamment le catarrhe vernal ou kératoconjonctivite vernal et les ulcérations ou infiltrations marginales de la cornée. D'autres états qui peuvent être traités sont notamment les composantes oculaires du rhume des foins, l'œil allergique, que l'allergène soit connu ou non, et la conjonctivite de printemps/été. Par cette dernière expression, on entend les troubles allergiques de l'œil apparaissant au printemps et en été lorsqu'un allergène externe participe à la maladie. D'autres états de l'œil qu'il convient de citer sont l'œil irritable ou conjonctivite non spécifique, la conjonctivite et la kératite par herpès simplex, la conjonctivite et la kératite par herpès zoster, les infections à adénovirus, la conjonctivite phlycténulaire, le rejet d'une homogreffe de cornée, le trachome, l'uvéite antérieure et la sensibilité aux médicaments.

Les états du nez qui peuvent être cités sont la rhinite saisonnière, comme le rhume des foins, la rhinite chronique, les polypes nasaux et les manifestations allergiques du nasopharynx.

Les dermatoses qu'il est possible de traiter par la composition selon l'invention sont celles faisant intervenir les mastocytes de la peau et/ou des réactions entre anticorps et antigène et sont notamment les eczémas, et en particulier l'eczéma atopique, les éruptions médicamenteuses, le psoriasis, la dermatite herpétiforme, le pemphigus et les ulcères chroniques de la peau, notamment ceux affectant les habitants des climats tropicaux.

Pour obtenir des compositions appropriées, on incorpore le sel ou agent actif et l'antihistaminique séparément ou à l'état de mélange dans un adjuvant ou excipient organique ou inorganique pharmaceutiquement acceptable.

La titulaire préfère des compositions destinées à l'administration dans l'œil ou le nez, par exemple les solutions aqueuses contenant notamment jusqu'à 10% en poids du sel ou mélange de l'invention.

Les compositions peuvent également contenir un ou plusieurs agents de conservation, comme du chlorure de benzalkonium et/ou du phényléthanol. L'agent de conservation peut représenter jusqu'à environ 2,0% poids/volume et peut, par exemple, comprendre environ 0,002 à 0,05% poids/volume de chlorure de benzalkonium et/ou environ 0,1 à 1,0% poids/volume de phényléthanol ou bien environ 0,0005 à 0,005% de nitrate phénylmercurique ou encore environ 0,005 à 0,05% de thiomersal ou bien encore environ 0,2 à 1,0% de chlorbutol. La composition peut en outre contenir un agent séquestrant, comme de l'acide éthylènediaminetétraacétique disodique. L'agent séquestrant peut représenter environ 0,005 à 0,2% poids/volume. Le pH de la composition peut être imposé par incorporation d'un ou plusieurs agents tampons, comme du phosphate monosodique ou disodique. Le pH de la composition peut être ajusté de manière à être compatible avec les solutions physiologiques et/ou à améliorer la solubilité des constituants ou la stabilité de la composition. La composition peut en outre comprendre un agent augmentant sa viscosité, par exemple certains dérivés celluloseux ou l'alcool polyvinylique.

Les compositions à administrer dans l'œil ou le nez sont de préférence isotoniques.

En variante, l'invention a pour objet des compositions pulvérisables à administrer dans le nez et comprenant, de préférence, de fines particules de l'antihistaminique et/ou du sel du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol.

L'agent actif et l'antihistaminique peuvent, si la chose est désirée, être utilisés sous une forme spécifique, par exemple ayant un diamètre médian en masse de moins de 10 μ .

L'invention est illustrée, sans être limitée, par les exemples suivants.

Exemple 1:

Sel du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol avec la chlorphéniramine

On dissout dans de l'eau 3,7 parties de maléate de 1-(p-chlorophényl)-1-(2-pyridyl)-3-N,N-diméthylpropylamine, on alcalinise la solution au moyen d'hydroxyde de sodium à 10%, on l'extrait à l'éther et on sèche l'extrait sur du sulfate de sodium. On sépare l'agent desséchant et l'éther, on ajoute de l'eau au résidu, puis 2,3 parties de 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol. On agite le mélange pendant 2 h, on le lave à l'éther et on chasse les traces d'éther avant d'isoler le produit de la solution aqueuse par lyophilisation.

Analyse pour $C_{23}H_{16}O_{11} \cdot (C_{16}H_{19}ClN_2) \cdot 8H_2O$:

Calculé: C 60,5 H 6,5 N 5,1%

Trouvé: C 60,0 H 5,9 N 4,9%

Exemple 2:

Sel du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol avec la tripolidine

On dissout dans 50 ml d'eau 1,2 g de chlorhydrate de trans-2-[3-(1-pyrrolidiny)-1-p-tolylpropényl]pyridine et on alcalinise la

solution avec de l'hydroxyde de sodium à 10%. On extrait la base libre dans l'éther et on sèche l'extrait sur du sulfate de magnésium. Par filtration et évaporation de l'éther, on obtient comme résidu la base libre. Au résidu, on ajoute un léger excès de 1,3-bis-(2-carboxy-chromone-5-yloxy)propane-2-ol, à savoir 0,9 g, dans 20 ml d'eau. Après 30 min d'agitation, on sépare les insolubles par filtration et on isole le sel du filtrat par lyophilisation. On cristallise dans l'acétone le sel qui a un point de fusion non défini et qui noircit et se décompose au-delà de 200°C.

Analyse pour $C_{23}H_{16}O_{11} \cdot (C_{19}H_{22}N_2)_2 \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$:

Calculé: C 69,1 H 6,1 N 5,3%

Trouvé: C 69,1 H 6,2 N 5,3%

Exemple 3:

Chlorhydrate de triprolidine de la Pharmacopée britannique	1,0 g
Cromoglycate disodique de la Pharmacopée britannique	20,0 g
Solution à 50% poids/volume de chlorure de benzalkonium de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique	0,31 ml
Acide éthylènediaminetétraacétique disodique	0,2 g
Eau distillée,	pour faire 1000 ml

On dissout 1 g de chlorhydrate de triprolidine dans 500 ml d'une solution aqueuse contenant 20 g de cromoglycate disodique et 0,2 g d'acide éthylènediaminetétraacétique disodique. On dissout le chlorure de benzalkonium dans 300 ml d'eau et on ajoute cette solution à la solution de cromoglycate disodique. On porte le volume de la solution résultante à 1000 ml par addition d'un supplément d'eau et on stérilise le mélange par filtration. On introduit la composition résultante dans des bouteilles colorées de 15 ml munies d'un dispositif permettant l'administration de doses mesurées du liquide en pulvérisation.

Exemple 4:

On compare la composition de l'exemple 3, au cours d'essais à l'insu, avec une solution aqueuse à 2% de cromoglycate disodique et un placebo sur 16 patients souffrant de rhinite allergique. Les patients reçoivent des cartes sur lesquelles ils expriment leurs préférences quant à la composition utilisée. L'examen de ces préférences montre que la composition de l'exemple 3 est préférée à la solution aqueuse à 2% de cromoglycate disodique et que la préférence pour la composition de l'exemple 3 est fort sensible par rapport au placebo.

Exemple 5:

Chlorhydrate de triprolidine de la Pharmacopée britannique	1,0 g
Cromoglycate disodique de la Pharmacopée britannique	20,0 g
Acide éthylènediaminetétraacétique disodique de la Pharmacopée britannique	0,2 g
Solution à 50% poids/volume de chlorure de benzalkonium de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique	0,4 ml
Phényléthanol du Codex de la Pharmacopée britannique (1963)	4,2 g
Eau distillée,	pour faire 1000 ml

On dissout la solution de chlorure de benzalkonium sous agitation dans 300 ml d'eau distillée, puis on ajoute le phényléthanol et on le dissout sous agitation. On dissout l'acide éthylènediamine-tétraacétique disodique et le chlorhydrate de triprolidine dans encore 500 ml d'eau distillée, puis on ajoute le cromoglycate disodique qu'on dissout. On mélange alors les deux solutions et on porte le volume à la valeur requise au moyen d'eau distillée. On stérilise ensuite la solution par filtration et on introduit le filtrat de manière aseptique dans des bouteilles compte-gouttes en polyéthylène stériles de 10 ml.