

Brevet N° **8 4 5 4 9**
du 22 décembre 1982
Titre délivré : **13 JUIN 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, Ipswich, Angleterre, représentée par Monsieur Charles Munchen, conseil en brevets à Luxembourg, 11a, boulevard Prince-Henri, agissant en qualité de mandataire, (1)

dépose(nt) ce vingt-deux décembre 1982 quatre-vingt-deux (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 :

"Mélange de cromoglycate de sodium et de xylométazoline et procédé pour le préparer". (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de Loughborough le 25 novembre 1982

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 22 décembre 1982

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

Monsieur Neil Arthur STEVENSON, 16 Longcliffe Gardens, Nanpantan, Loughborough, Leicestershire, Angleterre (5)

Monsieur Wilfrid Tord SIMPSON, "ROA", Cottesmore Road, Birley, Oakham, Leicestershire, Angleterre

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 23 décembre 1981 sous le no 81/38755 (8)

au nom de la déposante

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

11a, boulevard Prince-Henri (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

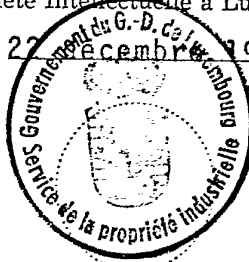
Charles Munchen.

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 :

22 décembre 1982

à 15.00 heures



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

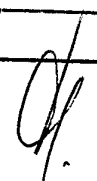
[Signature]

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'adoption, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

2.4655

Revendication de la priorité
de(s) la demande(s) correspondante(s)
déposée(s) en Grande-Bretagne
le 23 décembre 1981
sous le n° 81/38755



MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

Fisons plc

p o u r

Mélange de cromoglycate de sodium et de
xylométazoline et procédé pour le préparer.

La présente invention concerne de nouveaux mélanges.

Le cromoglycate de sodium est connu depuis de nombreuses années comme utile pour le traitement des affections allergiques, notamment du poumon, mais également du nez. Par ailleurs, il est également connu d'utiliser des vasoconstricteurs, par exemple une solution aqueuse de chlorhydrate de xylométazoline ou une solution aqueuse de chlorhydrate d'oxymétazoline, pour soulager la congestion nasale. Néanmoins, l'utilisation des vasoconstricteurs, en doses thérapeutiquement efficaces, s'est parfois révélée conduire à une sensation de piqure ou de brûlure locale, de l'éternuement et un état de siccité du nasopharynx. L'administration de doses relativement élevées de vasoconstricteurs peut également induire une congestion de rebond et une rhinite médicamenteuse.

La Demanderesse a découvert à présent que la concentration en xylométazoline peut être fortement diminuée, avec conservation de son effet et de sa durée thérapeutiques, lorsqu'elle est administrée en mélange avec du cromoglycate de sodium. La diminution de concentration et donc de dose de la xylométazoline supprime ou atténue le risque des effets secondaires indésirables. Chose également surprenante, le mélange est plus efficace que le cromoglycate de sodium seul et la présence de la xylométazoline tend à prolonger l'action du cromoglycate de sodium. La Demanderesse a découvert aussi que la xylométazoline, qui est cationique, reste en solution avec le cromoglycate, qui est anionique. Ceci est particulièrement surprenant du fait que de nombreux sels de l'anion cromoglycate, par exemple les sels de calcium et de magnésium, sont extrêmement insolubles dans l'eau.

L'invention a pour objet un mélange de cromoglycate



glycate de sodium et de xylométazoline, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.


La Demanderesse préfère que la solution soit limpide.

La solution peut contenir 0,1 à 10%, de préférence 0,5 à 5%, mais plus avantageusement 1 ou 2% p/v de cromoglycate de sodium.

La solution peut contenir 0,1% sinon moins, de préférence 0,01 à 0,05% et plus avantageusement environ 0,025% p/v de xylométazoline, mesurée en chlorhydrate.

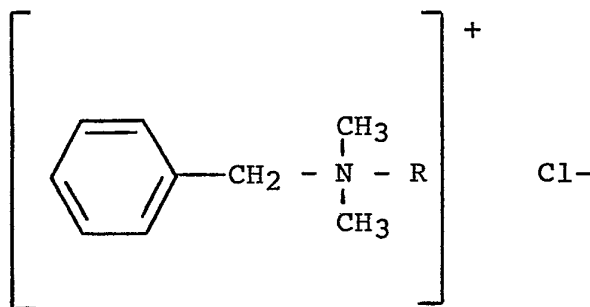
La composition peut également contenir une proportion efficace d'un agent chélatant ou séquestrant pharmaceutiquement acceptable. Des agents séquestrants ou chélatants appropriés sont notamment l'acide citrique, l'acide tartrique ou l'acide phosphorique et des aminocarboxylates, de préférence l'acide éthylènediamine-tétraacétique ou ses sels, par exemple son sel de calcium, son sel de calcium-sodium et plus avantageusement son sel de disodium.

La concentration de l'agent chélatant ou séquestrant peut varier beaucoup, mais doit en tout cas être telle qu'il ne se forme pas de précipité de sels métalliques de l'anion cromoglycate. Une concentration convenable en agent chélatant ou séquestrant peut s'échelonner de 0,05 à 0,1% p/v. Lorsque des "ions métalliques" sont présents en concentration très faible, c'est-à-dire de moins de 0,40 et de préférence de moins de 0,32 ppm, par exemple lorsque la solution contient moins de 0,08 ppm de fer ionique et moins de 0,25 ppm de zinc ionique, l'agent chélatant ou séquestrant peut être omis, si la chose est désirée. Lorsqu'un agent chélatant ou séquestrant est utilisé, la concentration en "ions métalliques" est de préférence inférieure à 20 ppm et plus avantageusement inférieure à 10 ppm.



Par "ions métalliques", il convient d'entendre des ions de métaux des groupes IIa, Ib, IIb et IVb du tableau périodique des éléments, ainsi que des métaux de transition. Des ions métalliques spécifiques qui sont nuisibles en concentrations excessives, c'est-à-dire de plus de 20 ppm, pour les compositions de l'invention sont les ions Pb^{++} , Ca^{++} , Mg^{++} et, en particulier, Fe^{++} , Fe^{+++} et Zn^{++} .


Si la chose est désirée, la composition peut contenir en proportion efficace, par exemple de 0,001 à 0,10% p/v, un agent de conservation ou de stérilisation pharmaceutiquement acceptable. Des agents de conservation appropriés sont notamment des composés d'ammonium quaternaire pharmaceutiquement acceptables, par exemple les chlorures d'alcoylbenzyltriméthylammonium et leurs mélanges, comme celui connu sous le nom de "chlorure de benzalkonium". Ce dernier consiste en un mélange de composés de formule :



où R est un radical alcoyle en C_8H_{17} à $C_{18}H_{37}$. La Demanderesse préfère en particulier utiliser un mélange de tels composés où R est un radical en $C_{10}H_{21}$ à $C_{14}H_{29}$ et spécialement les composés spécifiques dans lesquels R est un radical $C_{12}H_{25}$ et un radical $C_{14}H_{29}$. Le "chlorure de benzalkonium" et les composés de la formule ci-dessus peuvent être utilisés en une concentration de 0,005 à 0,10, de préférence de 0,005 à 0,05, par exemple d'environ 0,01% p/v.

La composition peut contenir également des excipients classiques, par exemple du chlorure de sodium, et des tampons, par exemple du dihydrogène-orthophosphate de sodium (phosphate acide de sodium Pharmacopée Britannique) et de l'hydrogénophosphate de disodium (phosphate de sodium Pharmacopée Britannique). Les proportions et concentrations des excipients et tampons peuvent varier dans des intervalles relativement étendus, à la condition que la solution résultante soit stable et non irritante lorsqu'elle est appliquée sur les tissus appropriés. Pour un maximum de stabilité, le pH préféré est de 4,5 à 7,5, plus avantageusement de 4,5 à 6,5 et spécialement de 5 à 5,5 avec un minimum d'apport de tampon pour éviter l'irritation des tissus. La concentration totale maximale des excipients et tampons est de préférence inférieure à 5% p/v et plus avantageusement inférieure à 2% p/v. La Demanderesse préfère utiliser une solution isotonique tamponnée.

La composition, lorsqu'elle est exempte d'agent de conservation, peut être préparée suivant différentes techniques classiques par dissolution des constituants dans de l'eau, filtration des solutions et stérilisation du filtrat. Plus spécifiquement, les compositions peuvent être obtenues par dissolution de l'agent chélatant ou séquestrant (éventuel) et du sel de xylométazoline, par exemple le chlorhydrate, dans de l'eau fraîchement distillée, par addition des excipients tampons, etc. à la solution aqueuse d'agent séquestrant ou chélatant, etc., par addition du cromoglycate de sodium à la solution résultante, par agitation, par filtration et ensuite par stérilisation de la composition à l'autoclave, par exemple à une température d'environ 115°C pendant environ 30 minutes. L'autoclavage du produit peut, si la chose est désirée,




être omis lorsque la composition est produite par filtration stérile dans un récipient préalablement stérilisé, dans des conditions aseptiques.

Les compositions qui contiennent des agents de conservation peuvent être obtenues par mélange de deux solutions aqueuses de volumes égaux, dont l'une contient, au double de la concentration finale désirée, le cromoglycate de sodium, l'agent chélatant ou séquestrant et d'autres additifs, et dont l'autre contient, au double de la concentration finale désirée, les agents de conservation et le sel de xylométazoline. Le mélange résultant peut ensuite être filtré en milieu stérile. La Demanderesse a découvert avec surprise que le mélange d'une solution du cromoglycate anionique et d'une solution de l'agent de conservation ammonium quaternaire cationique et de la xylométazoline ne fait pas précipiter l'ensemble de l'agent de conservation ou de la xylométazoline de la nouvelle solution.

Les solutions conformes à l'invention doivent être abritées de la lumière pendant la fabrication et la conservation. Les solutions peuvent être introduites dans des flacons opaques contenant 10 à 30 ml de solution et conçus pour être munis d'une pompe de pulvérisation propre à débiter la dose désirée.

Les compositions peuvent être utilisées pour le traitement du rhume des foins par administration dans le nez, par exemple sous forme de pulvérisation nasale. Pour une application nasale, la Demanderesse préfère une composition contenant environ 2% p/v de cromoglycate de sodium. La dose administrée varie avec la composition particulière et avec l'affection à traiter. En règle générale toutefois, une dose d'environ 0,13 à 0,16 ml (c'est-à-dire d'environ 3,2 mg de cromoglycate de sodium) dans chaque narine 2 à 6 fois par jour est indiquée. Les compositions peuvent être



administrées aussi pour le traitement d'affections de l'oeil, par exemple des affections allergiques de la conjonctive, par administration de 1 ou 2 gouttes dans l'oeil atteint jusqu'à 10 fois par jour, par exemple 6 fois par jour.

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

EXEMPLE 2.-

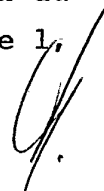
Solution pour pulvérisation nasale avec agent de conservation

Cromoglycate de sodium Pharmacopée Britannique	2,0%	p/v
Ethylènediamine-tétraacétate de disodium Pharmacopée Britannique	0,01%	p/v
Solution de chlorure de benzalkonium à 50% p/v Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique	0,029%	v/v
Chlorhydrate de xylométazoline	0,025%	p/v
Eau distillée stérile	pour faire	100%


On dissout dans 50 parties en volume d'eau d'abord l'éthylènediamine-tétraacétate disodique, puis le cromoglycate de sodium. On dissout dans 30 parties en volume d'eau la solution de chlorure de benzalkonium et le chlorhydrate de xylométazoline. On mélange les solutions et on porte à 100 parties avec de l'eau. On agite ensuite le mélange, on le filtre et on l'introduit dans des flacons opaques en polyéthylène munis d'un bouchon à vis. L'eau utilisée est particulièrement pure du fait qu'elle a une concentration très faible en "ions métalliques".

EXEMPLE 2.-

On traite quinze patients souffrant de rhinite allergique et répartis dans un groupe de comparaison au double insu, soit avec la composition de l'exemple 1,



soit avec la composition de l'exemple 1 dont le chlorhydrate de xylométazoline a été omis. On demande aux patients d'établir une fiche quotidienne de notes explicitant le degré des symptômes nasaux éprouvés pendant les trois premiers jours du traitement. La fiche quotidienne porte l'échelle 0 = pas de symptômes, 1 = symptômes faibles, 2 = symptômes modérés, 3 = symptômes intenses, 4 = symptômes très intenses. La posologie est une pulvérisation de 0,13 ml de solution dans chaque narine 4 fois par jour. Les participants participent à l'épreuve à une époque où les comptages polliniques sont élevés. La note moyenne pour le traitement au moyen de la composition contenant le chlorhydrate de xylométazoline est de 0,47 (7 patients) et pour la composition exempte de xylométazoline, elle est de 2,10 (8 patients), c'est-à-dire que le mélange conforme à l'invention est à peu près 4 fois plus efficace que l'autre composition lors de cette épreuve.



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

1.- Mélange de cromoglycate de sodium et de xylométazoline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

2.- Mélange suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est une solution aqueuse.

3.- Mélange suivant la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il contient 0,5 à 5% p/v de cromoglycate de sodium.

4.- Mélange suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il contient 0,01 à 0,05% p/v de xylométazoline, mesurée en chlorhydrate.


5.- Mélange suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'il contient 0,025% p/v de xylométazoline, mesurée en chlorhydrate.

6.- Mélange suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend une quantité efficace d'un agent chélatant ou séquestrant pharmaceutiquement acceptable et une quantité efficace d'un agent de conservation pharmaceutiquement acceptable.

7.- Mélange suivant la revendication 6, caractérisé en ce qu'il comprend 0,005 à 0,05% p/v de chlorure de benzalkonium et 0,005 à 0,1% p/v du sel disodique de l'acide éthylènediamine-tétraacétique.

8.- Mélange suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il a un pH de 4,5 à 6,5.

9.- Mélange suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend une solution aqueuse de 2,0% p/v de cromoglycate de sodium, de 0,01% p/v d'éthylènediamine-tétraacétate disodique, de 0,015% p/v de chlorure de benzalkonium et de 0,025% p/v de chlor-



hydrate de xylométazoline.


10.- Procédé pour préparer un mélange suivant la revendication 6, caractérisé en ce qu'on mélange une première solution contenant le cromoglycate de sodium et l'agent chélatant ou séquestrant avec une seconde solution contenant le sel de xylométazoline et l'agent de conservation et on filtre le mélange résultant.

Dessins : 1 planches

 40 pages dont 1 page de garde
 7 pages de description
 2 pages de revendications
 1 abrégé descriptif

Luxembourg, le 22 DEC. 1982

Le mandataire :


Charles Munchen