

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 06.04.90.

③⑦ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 11.10.91 Bulletin 91/41.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : RHONE-POULENC SANTE — FR.

⑦② Inventeur(s) : Courteille Frédéric et Veillard Michel.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Rhone-Poulenc Rorer S.A.

⑤④ Nouveaux gels médicamenteux antiseptiques.

⑤⑦ La présente invention concerne de nouveaux gels mé-
dicamenteux antiseptiques à base d'hexamidine diiséthio-
nate qui sont incolores et translucides.



La présente invention concerne de nouveaux gels médicamenteux. Elle concerne plus particulièrement de nouveaux gels médicamenteux antiseptiques qui se présentent sous une forme translucide et incolore.

5 Il est connu d'après la demande de brevet anglaise numéro 2 216 793 de préparer des gels médicamenteux transparents par mélange de la substance médicamenteuse et de polysaccharides, notamment de gomme guar. Lorsque cette technique est appliquée à l'hexamidine diiséthionate, il se forme un gel non translucide et
10 coloré. Le but que la présente invention a cherché à atteindre est l'obtention de gels aqueux translucides d'agents antiseptiques.

Parmi les agents antiseptiques on peut citer tout particulièrement l'hexamidine diiséthionate, commercialisée sous la marque Hexomédine.

15 L'hexamidine diiséthionate est actuellement conditionnée sous forme liquide, notamment en flacons de trente millilitres. Ce conditionnement présente une certaine difficulté d'emploi surtout en traitement ambulatoire. Actuellement est particulièrement recherché un gel antiseptique se présentant sous une forme
20 incolore, ne tachant pas les vêtements, ayant une bonne stabilité de conservation, et présentant une action prolongée ne nécessitant pas une application trop fréquente.

Parmi les agents gélifiant couramment utilisés pour former des gels, on peut citer:

- 25
- l'hydroxypropylcellulose, commercialisée sous la dénomination Tylopure par la société BASF,
 - les résines carboxyvinylques commercialisées sous la dénomination Carbopol par la société GOODRICH,

- les copolymères oxyde d'éthylène oxyde de propylène commercialisés sous la dénomination Sympergenic,
- l'alcool polyvinylique commercialisé sous la dénomination Moviol par la société HOECHST,
- 5 - la gomme xanthane commercialisée sous la dénomination Rhodigel par la société RHONE POULENC,
- la carboxyméthylcellulose sodique,
- l'hydroxypropyl cellulose commercialisée sous la dénomination Klucel par la société COLORCON,
- 10 - l'hydroxypropylméthylcellulose commercialisée sous la dénomination Methocel E4 premium par la société COLORCON.

Aucun de ces agents ne permet, en présence d'hexamidine diiséthionate, l'obtention de gels translucides incolores ayant une viscosité convenant à un conditionnement sous forme de tubes qui
15 permette une application thérapeutique aisée.

Il a été découvert de façon tout à fait fortuite que parmi l'ensemble des agents gélifiants seule l'hydroxyéthyl cellulose commercialisée sous la dénomination Natrosol par la société HERCULES permettait d'obtenir avec l'hexamidine
20 diiséthionate un gel parfaitement translucide qui présente une viscosité adaptée à un conditionnement galénique sous forme de tubes.

La présente invention concerne donc un gel pharmaceutique translucide constitué d'hexamidine diiséthionate, d'alcool, d'eau
25 et d'un agent gélifiant caractérisé en ce que l'agent gélifiant est l'hydroxyéthylcellulose.

Ce nouveau gel présente une viscosité tout à fait adaptée à l'application recherchée, il présente aussi une excellente conservation dans le temps.

Ce gel est obtenu par mélange d'une solution alcoolique d'hydroxyéthylcellulose et d'une solution aqueuse d'hexamine diiséthionate en introduisant de préférence la solution alcoolique dans la solution aqueuse. L'alcool utilisé est de préférence
5 l'alcool éthylique.

La stabilité du gel est améliorée lorsqu'on ajuste le pH entre 3 et 6 et préférentiellement à environ 4, avec par exemple de l'acide acétique ou de l'acide phosphorique.

Ce gel présente de préférence une teneur pondérale en
10 hexamine diiséthionate comprise entre un pour mille et cinq pour mille. Sa teneur en alcool varie avantageusement entre 20 et 30% et la teneur en hydroxyéthylcellulose varie avantageusement entre 1 et 3%. La composition préférée selon l'invention est la suivante:

	- hexamine diiséthionate	0,100 g
15	- éthanol à 95°	25 g
	- Natrosol 250H	2 g
	- eau	72,9 g

La présente invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés
20 comme limitatifs de l'invention.

EXEMPLES 1 A 9

Tous les essais sont réalisés avec un agitateur à pâles muni d'un moteur Heidolph. On introduit :

5	- hexamidine diiséthionate	0,100 g
	- éthanol à 95°	25,77 g
	- gélifiant	x g
	- eau q.s.p.	100 g

La consistance des mélanges obtenus est indiquée dans le tableau I

10 EXEMPLE 10

On reproduit l'exemple 9 en mettant en oeuvre :

15	- hexamidine diiséthionate	10 g
	- éthanol à 95°	2577 g
	- acide acétique 0,2 N	1000 ml
	- Natrosol 250 H	250 g
	- eau distillée q.s.p.	10000 g

Dans la cuve on introduit 10000 g d'eau et l'acide acétique puis on homogénéise à petite vitesse. Séparément on mélange l'hydroxyéthylcellulose vendue sous la dénomination
20 Natrosol et environ 80% de l'éthanol sous agitation pendant quelques minutes. On introduit le mélange contenant le Natrosol dans la cuve sous agitation vive. On diminue l'agitation dès la fin de l'incorporation, on la maintient pendant environ 20 minutes.

La masse est laissée pendant 2 heures, puis on la
25 répartit en tubes de 30 grammes. Le PH de la masse est de 4,35.

On met les tubes en stabilité :

- 6 tubes à $+4^{\circ}\text{C}$
- 6 tubes à 35°C
- 6 tubes à 45°C
- 5 - 6 tubes à température ambiante
- 6 tubes à 25°C

Après 3 jours, 7 jours, 20 jours, 5 mois, la nature du gel qualitative et quantitative n'a pas été modifiée.

TABLEAU I

Ex	Nature du gel	Caractéristiques du gel
5	1 Tylopure	gel opaque
	2 Carbopol	gel blanc
	3 Symperpenic	gel opaque à 40 %
	4 Moviol	à 10% gel fluide, à 15 et 20 % gel opaque
	5 Rhodigel	couleur beige opaque
10	6 carboxyméthylcellulose sodique	3% trop fluide, 5% beige
	7 Methocel E4 premium	à 2,3,4 et 5% on obtient un gel épais et translucide qui contient de nombreuses bulles
	8 Klucel	trop liquide
15	9 Natrosol 250 G	bel aspect mais trop fluide à 4 %
	250 H	bon à 2 et 2,5 %

REVENDEICATIONS

1 - Gel pharmaceutique translucide antiseptique caractérisé en ce qu'il est constitué d'hexamidine diiséthionate, d'alcool, d'eau et d'hydroxyéthylcellulose.

5 2 - Gel selon la revendication 1 caractérisé en ce que la teneur pondérale en teneur en hexamidine diiséthionate est comprise entre un et cinq pour mille.

3 - Gel selon la revendication 1 caractérisé en ce que la teneur pondérale en alcool varie entre 20 et 30%.

10 4 - Gel selon la revendication 1 caractérisé en ce que la teneur pondérale en hydroxyéthylcellulose varie entre 1 et 3%;

5 - Gel selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il présente la composition suivante:

	- hexamidine diiséthionate	0,100 g
15	- éthanol à 95°	25 g
	- Natrosol 250 H	2 g
	- eau	72,9 g

20 6 - Gel selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'on ajuste le pH du gel entre 3 et 6 et de préférence à environ 4.

7 - Gel selon la revendication 6 caractérisé en ce que le pH est ajusté avec l'acide acétique ou avec l'acide phosphorique.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 9004469
FA 440502

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,Y	GB-A-2 216 793 (A.A. LEVY) * Revendications 1,4,7-9,14,16,19,24,28; page 7, lignes 26-32; page 12, exemple 1 * ---	1-6
Y	GB-A-2 128 627 (L'OREAL) * Revendications 1,5,7-9 * ---	1-6
A	FR-A-2 614 788 (M. RICHARD) * Revendications * ---	1-7
A	EP-A-0 093 186 (RICHARDSON VICKS) * Revendications * -----	1-7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A 61 K
Date d'achèvement de la recherche 07-12-1990		Examineur SCARPONI U.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		