

①⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 22 juillet 1987.

③① Priorité : CH, 24 juillet 1986, n° 02 975/86-3.

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 4 du 29 janvier 1988.

⑥① Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : *INPHARZAM INTERNATIONAL S.A.* —
CH.

⑦② Inventeur(s) : Annibale Gazzaniga, Valter Giancesello et
Federico Stroppolo.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Office Blétry.

⑤④ Composition pharmaceutique hydrosoluble contenant de la N-acétyl-cystéine et de l'acide citrique.

⑤⑦ Il est décrit une composition pharmaceutique, sous forme
de granulé ou de comprimé effervescent hydrosoluble, consti-
tuée (en pourcentages en poids) par :

- N-acétyl-cystéine : 6-32 %;
- Acide citrique : 35-50 %;
- NaHCO₃ : 26-37 %;
- Aspartame : 1-1,5 %;
- Substance sapide : 5-7 %, le total s'élevant à 100 % et
le rapport en poids entre l'acide citrique et NaHCO₃ étant
compris entre 1,2 et 1,4.

La N-acétyl-cystéine (ci-après désignée par NAC) est un médicament qui possède diverses propriétés favorables, dont l'une est l'activité mucolytique.

5 Pour son utilisation pratique comme mucolytique, la NAC peut être prise par voie buccale sous forme de solution aqueuse obtenue par dissolution d'un granulé ou d'un comprimé effervescent. Toutefois, les propriétés organoleptiques du médicament peuvent être désagréables subjectivement. Il est donc nécessaire
10 d'atténuer le goût typique de la NAC en cas de prise par voie buccale.

Dans les formes pharmaceutiques actuellement présentes dans le commerce, cela est réalisé au moyen de l'addition de saccharose. Toutefois, l'utilisation
15 de saccharose peut présenter des inconvénients, surtout pour les personnes qui souffrent de diabète. En outre, le saccharose est un sucre cariogène.

D'où la nécessité de pouvoir disposer, à côté des formes pharmaceutiques déjà existantes, de nouvelles
20 préparations pharmaceutiques de la NAC à usage par voie buccale, indiquées pour les sujets auxquels le saccharose peut être nuisible.

Le remplacement du saccharose par un dulcifiant artificiel ou par un édulcorant non cariogène dans une
25 forme pharmaceutique contenant de la NAC est un

problème qui, à première vue, peut sembler facile à résoudre.

En réalité, les problèmes sont multiples et difficiles à résoudre. Par exemple, il est nécessaire qu'il y ait une compatibilité chimique entre la NAC et le dulcifiant, que le dulcifiant ou l'édulcorant soit en mesure de couvrir ou d'atténuer efficacement la saveur typique de la NAC, que le goût résultant soit agréable en tout état de cause, que le dulcifiant ou l'édulcorant soit adapté à la préparation de la forme pharmaceutique désirée et soit compatible avec les traitements se rattachant à cette préparation

Or, il a été découvert - et elle fait l'objet de la présente invention - une composition effervescente hydrosoluble contenant de la NAC, constituée (en pourcentages en poids) de :

N-acétyl-cystéine	6-32	% en poids
Acide citrique	35-50	% en poids
NaHCO ₃	26-37	% en poids
Aspartame	1- 1,5	% en poids
Substance sapide	5- 7	% en poids,

le total s'élevant à 100 % et le rapport en poids entre l'acide citrique et NaHCO₃ étant compris entre 1,2 et 1,4.

A des valeurs plus élevées de NAC correspondront des valeurs inférieures d'acide citrique et de bicarbonate.

Au besoin, l'acide citrique peut être également utilisé sous forme partiellement salifiée, par exemple sous forme de citrate monosodique.

Les compositions faisant l'objet de la présente invention servent à la préparation de formes pharmaceutiques granulaires (granulés) ou de comprimés effervescents. Ces deux formes pharmaceutiques sont rapidement solubles dans l'eau.

Pour des raisons d'acceptabilité de la part du consommateur du médicament, l'utilisation d'une

substance sapide peut nécessiter la présence d'un colorant qui est normalement associé à un goût déterminé. Par exemple, l'utilisation d'une substance à goût de menthe peut nécessiter l'addition d'un colorant qui donne une couleur verte à la solution. Dans de tels cas, il peut être utile d'associer à la composition une dose de colorant à usage pharmaceutique, par exemple dans des quantités comprises entre 0,5 et 1 % en poids.

Des exemples de compositions selon la présente invention sont réunis dans le tableau suivant.

Tableau.- Compositions effervescentes hydrosolubles

	A		B		C		D		E		F		G	
	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
NAC	100	10	200	20	100	6,67	150	10	200	13,33	400	23,53	600	31,58
Acide citrique	470	47	412	41,2	738	49,20	708	47,20	680	45,34	680	40,00	680	35,79
NaHCO ₃	345	34,5	303	30,3	542	36,13	522	34,80	500	33,33	500	29,41	500	26,32
Aspartame	15	1,5	15	1,5	20	1,33	20	1,33	20	1,33	20	1,18	20	1,05
Substance sapide	70	7	70	7	100	6,67	100	6,67	100	6,67	100	5,88	100	5,26
TOTAL	1000	100	1000	100	1500	100	1500	100	1500	100	1700	100	1900	100

Parmi les substances sapides, il est préférable d'utiliser une substance ayant le goût du citron, car la couleur de la solution résultante s'associe bien au goût du citron. Mais il est également possible d'utiliser d'autres substances sapides, comme par exemple une substance ayant un goût d'orange, qu'il est toutefois préférable d'associer à un colorant orange approprié, par exemple le β -carotène.

En opérant suivant des procédures normales de la technique pharmaceutique, on prépare les compositions précitées sous forme de granulés ou de comprimés effervescents. Avant leur conditionnement, les comprimés effervescents sont soumis à un chauffage pendant une période de temps déterminée en fonction du poids et du comprimé.

Les granulés sont répartis dans des sachets appropriés, contenant chacun 1 à 2 g de composition. Alternativement, on prépare des comprimés d'un poids de 1, 1,2, 1,5, 1,7 ou 1,9 g chacun. Au besoin, pour des doses plus fortes de NAC (par exemple de 600 mg par unité posologique), il est possible de préparer des comprimés effervescents d'un poids de 3 g ou des sachets contenant 3 g de composition effervescente (cf. exemple 5). Un exemple typique d'une telle composition est le suivant :

	(mg)	(%)
NAC	600	20
Acide citrique	1211	40,36
NaHCO ₃	1009	33,64
Aspartame	30	1
Substance sapide (agrumes)	150	5
15 Total	3000	100

Tant les granulés que les comprimés effervescents faisant l'objet de l'invention se dissolvent rapidement dans l'eau, en donnant une solution aqueuse de NAC de saveur agréable.

Les exemples qui suivent sont donnés dans le but de mieux faire comprendre la présente invention, sans toutefois la limiter.

Exemple 1

Un granulé se composant de

25 NAC	20 kg
Acide citrique	41,2 kg
NaHCO ₃	30,3 kg
Aspartame	1,5 kg
Substance sapide (citron)	7 kg

30 est préparé de la manière suivante.

La NAC et l'acide citrique sont tamisés sur un treillis d'une largeur de mailles de 1,07 mm et mélangés après addition de l'aspartame. Le mélange est ensuite granulé dans un granulateur à lit fluidisé avec

de l'eau. Au granulé obtenu, on ajoute et on mélange le bicarbonate de sodium et la substance sapide séchée.

Le mélange est réparti dans des sachets de stratifié papier-aluminium-polythène à raison de 1 g par sachet.

- 5 Alternativement, des doses de 1 g de mélange peuvent être comprimées au lieu d'être réparties en sachets.

Exemple 2

Un granulé se composant de

	NAC	60 kg
10	Acide citrique	68 kg
	NaHCO ₃	50 kg
	Aspartame	2 kg
	Substance sapide (orange)	10 kg

est préparé de la manière suivante.

- 15 La NAC et l'acide citrique sont tamisés sur un treillis d'une largeur de mailles de 1,07 mm et mélangés après addition de l'aspartame. Le mélange est ensuite granulé dans un granulateur à lit fluidisé avec une solution aqueuse de colorant E110. Au granulé
20 obtenu, on ajoute et on mélange le bicarbonate de sodium et la substance sapide séchée.

- Des portions de 1,9 g du mélange sont ensuite comprimées dans des matrices circulaires de 18 mm de diamètre, pour former des comprimés effervescents
25 contenant chacun 600 mg de NAC. Avant leur conditionnement dans des blisters, les comprimés sont réchauffés à l'étuve de dessiccation sur plateaux à 70°C pendant 2 h.

- Alternativement, le mélange peut être réparti dans
30 des sachets de stratifié papier-aluminium-polythène à raison de 1,9 g par sachet.

- En procédant de manière analogue, on prépare des granulés effervescents ou des comprimés effervescents dont les compositions correspondent à celles qui
35 figurent dans le tableau ci-dessus.

Exemple 3

Un granulé se composant de

	NAC	40 kg
	Acide citrique	68 kg
5	NaHCO ₃	50 kg
	Aspartame	2 kg
	Substance sapide (agrumes)	10 kg

est préparé suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

- 10 Le mélange séché est ensuite comprimé en doses de 1,7 g chacune sur une machine rotative de production de comprimés, équipée de matrices ayant un diamètre de 18 mm. Alternativement, des doses de 1,7 g sont réparties dans des sachets de stratifié papier-aluminium-polythène.

- 15 Les comprimés comme les sachets contiennent 400 mg de NAC par unité posologique.

Exemple 4

Un granulé se composant de

20	NAC	10 kg
	Acide citrique	73,8 kg
	NaHCO ₃	54,2 kg
	Aspartame	2 kg
	Substance sapide (orange)	10 kg

- 25 est préparé de la manière suivante.

- 30 La NAC, l'acide citrique et l'aspartame sont tamisés sur un treillis d'une largeur de mailles de 1,07 mm et mélangés. Puis le mélange est granulé dans un granulateur traditionnel avec une solution hydro-alcoolique (eau : alcool = 1 : 1).

- 35 Le granulé obtenu est séché à l'étuve et tamisé sur un granulateur oscillant équipé d'un treillis d'une largeur de mailles de 0,9 mm. Au granulé obtenu, on ajoute et on mélange le NaHCO₃ et la substance sapide. Des portions de 1,5 g du mélange sont ensuite comprimées dans des matrices circulaires de 15 mm de

diamètre, pour former des comprimés effervescents, contenant chacun 150 mg de NAC.

Alternativement, le mélange effervescent peut être réparti dans des sachets de stratifié papier-aluminium-polythène à raison de 3 g par sachet, contenant chacun 300 mg de NAC.

Exemple 5

Un granulé se composant de

	NAC	30 kg
10	Acide citrique	60,55 kg
	NaHCO ₃	50,45 kg
	Aspartame	1,5 kg
	Substance sapide (orange)	7,5 kg

est préparé de la manière suivante.

15 La NAC et l'acide citrique sont tamisés sur un treillis d'une largeur de mailles de 1,07 mm et mélangés après addition de l'aspartame. Le mélange est ensuite granulé dans un granulateur traditionnel avec de l'eau. Le granulé obtenu est séché à l'étuve et
20 tamisé dans un granulateur oscillant équipé d'un treillis d'une largeur de mailles de 0,9 mm. Au granulé obtenu, on ajoute et on mélange le bicarbonate de sodium et la substance sapide.

Des portions de 3 g du mélange sont ensuite
25 comprimées dans des matrices circulaires de 25 mm de diamètre, pour former des comprimés effervescents contenant chacun 600 g de NAC.

Alternativement, le mélange effervescent peut être réparti dans des sachets de stratifié papier-aluminium-polythène à raison de 3 g par sachet, contenant chacun
30 600 mg de NAC.

REVENDICATIONS

- 1.- Composition pharmaceutique effervescente hydrosoluble, constituée par :
- | | | |
|----------------------|-------|-------------|
| N-acétyl-cystéine | 6-32 | % en poids |
| Acide citrique | 35-50 | % en poids |
| 5 NaHCO ₃ | 26-37 | % en poids |
| Aspartame | 1-1,5 | % en poids |
| Substance sapide | 5-7 | % en poids, |
- le total s'élevant à 100 % et le rapport en poids entre l'acide citrique et NaHCO₃ étant compris entre 1,2 et 1,4.
- 10 2.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, contenant en outre un colorant à usage pharmaceutique.
- 15 3.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 sous forme de granulé effervescent.
- 4.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 sous forme de comprimé effervescent.
- 20 5.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 sous forme de granulé effervescent contenant, par unité posologique, une quantité de NAC choisie entre 150, 200, 300, 400 et 600 mg.
- 25 6.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, sous forme de comprimés

effervescents contenant, par comprimé, une quantité de NAC choisie entre 150, 200, 300, 400 et 600 mg.

7.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, constituée par :

5	N-acétyl-cystéine	13,33 % en poids
	Acide citrique	45,34 % en poids
	NaHCO ₃	33,33 % en poids
	Aspartame	1,40 % en poids
	Substance sapide	6,60 % en poids.

10 8.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, constituée par :

	N-acétyl-cystéine	31,58 % en poids
	Acide citrique	35,79 % en poids
	NaHCO ₃	26,32 % en poids
15	Aspartame	1,05 % en poids
	Substance sapide	5,26 % en poids.

9.- Composition pharmaceutique selon la revendication 7 contenant, par unité posologique, 200 mg de N-acétyl-cystéine.

20 10.- Composition pharmaceutique selon la revendication 8 contenant, par unité posologique, 600 mg de N-acétyl-cystéine.

11.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, constituée par :

25	N-acétyl-cystéine	10 % en poids
	Acide citrique	47 % en poids
	NaHCO ₃	34,5 % en poids
	Aspartame	1,5 % en poids
	Substance sapide	7 % en poids.

30 12.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, constituée par :

	N-acétyl-cystéine	20 % en poids
	Acide citrique	41,2 % en poids
	NaHCO ₃	30,3 % en poids
35	Aspartame	1,5 % en poids
	Substance sapide	7 % en poids.

13.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, constituée par :

5	N-acétyl-cystéine	10 % en poids
	Acide citrique	47,20 % en poids
	NaHCO ₃	34,80 % en poids
	Aspartame	1,33 % en poids
	Substance sapide	6,67 % en poids.

14.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, constituée par :

10	N-acétyl-cystéine	6,67 % en poids
	Acide citrique	49,20 % en poids
	NaHCO ₃	36,13 % en poids
	Aspartame	1,33 % en poids
	Substance sapide	6,67 % en poids.

15 15.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, constituée par :

	N-acétyl-cystéine	23,53 % en poids
	Acide citrique	40,00 % en poids
	NaHCO ₃	29,41 % en poids
20	Aspartame	1,18 % en poids
	Substance sapide	5,88 % en poids.

16.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, constituée par :

	N-acétyl-cystéine	20 % en poids
25	Acide citrique	40,36 % en poids
	NaHCO ₃	33,64 % en poids
	Aspartame	1 % en poids
	Substance sapide	5 % en poids.