



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1004485A3

NUMERO DE DEPOT : 9000683

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 01 Décembre 1992

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 04 Juillet 1990 à 14h25
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : FISONS PLC.
Fison House, Princes Street, IPSWICH, SUFFOLK(ROYAUME-UNI)

représenté(e)s par : PLUCKER Guy, OFFICE KIRKPATRICK, Square de Meeus, 4 - B 1040
BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, sur base de la demande divisionnaire issue de la demande initiale n° 8900312 déposée en date du 22/03/89, pour : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES.

Priorité(s) 22.03.88 GB GBA 8806818 16.08.88 GB GBA 8819490

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) demandeur(s).

Bruxelles, le 01 Décembre 1992
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L
Directeur

Compositions pharmaceutiques.

La présente demande est une division de la demande de brevet belge n° 8900312 du 22 mars 1989.

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques, en particulier des compositions pour l'administration par inhalation, le conditionnement pour celles-ci et l'utilisation de ces compositions dans le traitement de l'affection obstructive réversible des voies respiratoires.

L'administration de médicaments par inhalation est bien connue. Les médicaments pour l'administration par voie d'inhalation sont généralement mis en composition sous la forme de poudres, pour l'administration par insufflation, ou bien sous la forme d'aérosols sous pression ou sous la forme de solutions, par exemple de solutions aqueuses, pour l'administration par nébulisation.

Les solutions pour l'inhalation peuvent être présentées en compositions monodoses ou multidoses. Les deux présentations exposent à certains inconvénients. Le conditionnement monodose est moins commode à utiliser et entraîne davantage de dépenses et de gaspillage à la fabrication. Ce conditionnement prend fréquemment la forme d'ampoules de verre dont chacune contient une dose unitaire. Normalement, l'ampoule est ouverte par rupture immédiatement avant l'utilisation et son contenu est transféré dans un nébuliseur en vue de l'administration. L'ouverture de l'ampoule par rupture peut donner lieu à la formation d'éclats de verre qui sont susceptibles d'être inhalés par le patient. Ceci est évidemment indésirable. Le conditionnement multidose, dans lequel la solution est conditionnée à l'état de réserve dont des doses unitaires peuvent être distribuées immédiatement avant l'usage est à première vue beaucoup plus intéressant. Néanmoins, il a été observé jusqu'à présent que pour conserver la stérilité de la solution, la composition doit contenir un conservateur.

Ceci constitue un sérieux inconvénient parce que tout conservateur utilisé peut, entre autres, avoir un effet défavorable sur la stabilité de la solution ou, chose plus grave, peut exercer des effets secondaires non désirés. En particulier, le conservateur d'usage général, le chlorure de benzalkonium, s'est révélé avoir des effets sensibilisateurs, c'est-à-dire allergisants, inacceptables ou avoir des propriétés de bronchoconstriction lorsqu'il est administré directement dans les poumons.

La présente invention évite ou atténue sensiblement les inconvénients ci-dessus.

L'invention a pour objet un distributeur scellé muni d'une valve de sortie unidirectionnelle et contenant un gaz sous pression et une solution stérile d'un médicament pour inhalation.

Le distributeur conforme à l'invention offre l'avantage qu'il constitue une forme de conditionnement relativement peu onéreuse et commode pour des doses multiples de solutions pharmaceutiques. En outre, le distributeur permet la conservation et la distribution de doses multiples de solutions de médicaments exemptes de conservateur tout en maintenant une stérilité adéquate. Par "stérilité adéquate", on entend moins de 50 micro-organismes par gramme de solution. Suivant un aspect préféré, l'invention a donc pour objet un distributeur scellé muni d'une valve de sortie unidirectionnelle et contenant un gaz sous pression et une solution exempte de conservateur et stérile d'un médicament pour inhalation.

Des aliquotes de la solution contenue dans le distributeur peuvent être distribuées, par exemple dans un nébuliseur en vue de l'administration à un patient.

Le distributeur peut être fabriqué au moyen de l'une quelconque de nombreuses matières. Des matières appropriées sont notamment, par exemple, le verre et les matières plastiques, comme le polytétrafluoroéthylène. La Demanderesse préfère toutefois que le distributeur soit fait

d'un métal, spécialement l'aluminium.

Lorsque le distributeur est fait de métal, la surface intérieure du distributeur est de préférence vernie ou autrement revêtue pour empêcher ou inhiber la contamination de la solution par les métaux lourds.

Le gaz sous pression peut être, par exemple, tout gaz sous pression convenant comme propulseur d'aérosol. Des exemples de gaz appropriés sont les hydrocarbures, par exemple les butanes et pentanes, l'oxyde nitreux, le dioxyde de carbone et l'éther diméthylque. La Demanderesse préfère toutefois que le gaz sous pression soit l'azote.

Le distributeur peut être mis sous toute pression qui est suffisante pour provoquer une distribution précise d'aliquotes de la solution. La pression peut, par exemple, être d'environ 30 à 100 kPa et est typiquement de 50 à 80 kPa.

La valve de sortie unidirectionnelle est typiquement de conception classique et comprend de préférence une chambre de dosage. La valve est de préférence sertie sur le distributeur et est scellée au moyen d'un joint, par exemple un joint en caoutchouc butyle. Lorsque, comme il est préféré, la valve est une valve doseuse, le volume dosé peut être typiquement de 0,5 à 5 ml. Pour de nombreuses applications, un volume dosé de 2 ml convient.

La chambre de dosage de la valve communique de préférence avec l'intérieur du distributeur par un long tube s'étendant jusqu'à une région voisine du fond du distributeur. Ceci offre l'avantage que le distributeur peut être utilisé en position dressée. En variante, lorsqu'il n'y a pas de long tube, le distributeur peut être actionné en position inversée.

La valve est de préférence munie d'un tube de sortie ou bec pour faciliter le transfert de la solution distribuée dans, par exemple, un nébuliseur.

Le médicament pour inhalation peut appartenir à l'une quelconque des classes de médicaments

traditionnellement administrés par voie d'inhalation, par exemple les bronchodilatateurs, les stéroïdes et les médicaments antiallergiques, par exemple les médicaments dont l'action est de prévenir ou d'inhiber le dégagement des
5 facteurs qui sont les médiateurs de la réaction allergique. Des médicaments spécifiques de cette dernière catégorie qui peuvent être cités sont notamment ceux portant les noms génériques de nédocromil sodique et cromoglycate de sodium.

De façon générale, la solution peut être préparée
10 suivant des procédés connus comme convenant pour la préparation de solutions du médicament pour inhalation concerné en particulier. De même, le distributeur peut être rempli suivant des procédés traditionnels, par exemple par introduction aseptique de la solution dans le distributeur
15 et ensuite par mise sous pression dans des conditions de stérilité. En variante, la solution stérile peut être introduite dans le distributeur après la mise sous pression. En variante aussi, la solution et le distributeur peuvent être stérilisées, par exemple par irradiation gamma, après
20 l'introduction de la solution dans le distributeur et la mise sous pression.

Bien que, comme il est indiqué ci-dessus, le distributeur conforme à l'invention puisse supprimer la nécessité que la solution contienne un conservateur, un
25 conservateur peut néanmoins être ajouté à la solution, si la chose est souhaitée.

Une solution particulièrement préférée à utiliser conjointement avec le distributeur de l'invention contient du cromoglycate de sodium et du chlorbutol. Cette solution
30 est particulièrement avantageuse du fait que, bien qu'elle contienne un conservateur, elle peut être administrée directement dans les poumons d'un patient sans effet significatif de sensibilisation ou de bronchodilatation.

La concentration du chlorbutol dans la solution
35 doit être telle que la croissance bactérienne soit inhibée dans la composition. La Demanderesse a trouvé que des

concentrations acceptables de chlorbutol sont supérieures à 0,25% p/v, mais que la limite supérieure pour la concentration du chlorbutol est d'environ 0,6% p/v.

La concentration du cromoglycate de sodium dans la solution peut se situer dans l'intervalle de 0,1 à 10%, de préférence de 0,5 à 5% et plus avantageusement à environ 1 ou 2% p/v.

Par conséquent, suivant un aspect préféré, l'invention a pour objet un distributeur scellé muni d'une valve de sortie unidirectionnelle et contenant un gaz sous pression et une solution aqueuse stérile comprenant 0,1 à 10% p/v de cromoglycate de sodium et 0,25 à 0,6% p/v de chlorbutol.

La solution peut aussi contenir une proportion efficace d'un agent chélatant ou séquestrant pharmaceutiquement acceptable tel que l'acide éthylènediamine tétra-acétique ou un de ses sels, par exemple son sel disodique (édétate disodique).

La concentration de l'agent chélatant ou séquestrant doit être de nature à assurer qu'il ne se forme pas de précipité de sels métalliques de l'acide cromoglycique. Une concentration appropriée peut être de 0,01 à 1,0% p/v et de préférence de 0,04 à 0,06% p/v, par exemple de 0,05% p/v.

La composition peut aussi contenir des tampons, par exemple du dihydrogéo-orthophosphate de sodium (phosphate acide de sodium, pharmacopée britannique), de l'hydrogénophosphate de disodium (phosphate de sodium, pharmacopée britannique), du citrate de sodium/acide citrique et de l'acide borique/borate de sodium.

La composition a de préférence un pH de l'intervalle de 3,0 à 6,0 et plus avantageusement de 4,0 à 5,0.

La composition peut être rendue isotonique à l'égard des liquides physiologiques par incorporation d'un agent de tonicité approprié, par exemple du chlorure de

sodium.

Les compositions stériles classiques de cromoglycate de sodium sont préparées en formant une solution de concentration double du conservateur, par exemple le chlorure de benzalkonium, et une solution de concentration double de cromoglycate de sodium et en mélangeant les deux ensemble. Toutefois, la Demanderesse a découvert à présent que ce procédé traditionnel de préparation ne convient pas pour les solutions aqueuses de cromoglycate de sodium et de chlorbutol. Au contraire, elle a découvert que des résultats satisfaisants peuvent être obtenus en dissolvant le chlorbutol dans de l'eau distillée à une température de l'intervalle de 20 à 60°C dans un récipient scellé ou couvert et en mélangeant la solution résultante avec du chromoglycate de sodium solide.

La Demanderesse préfère que le chlorbutol soit dissous à une température de l'intervalle de 45 à 55°C et plus avantageusement à une température d'environ 50°C.

La solution de cromoglycate de sodium et de chlorbutol est utile, entre autres, pour le traitement de l'affection obstructive réversible des voies respiratoires, notamment l'asthme allergique "extrinsèque" et l'asthme "intrinsèque" (pour lequel aucune sensibilité à un antigène extrinsèque ne peut être démontrée).

Suivant un autre aspect, l'invention a pour objet l'utilisation du cromoglycate de sodium et du chlorbutol pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'affection obstructive réversible des voies respiratoires.

Suivant un autre aspect, l'invention a pour objet un procédé de traitement de l'affection obstructive réversible des voies respiratoires, lequel procédé comprend l'administration, à un patient souffrant de cette affection ou sensible à celle-ci, d'une quantité thérapeutiquement efficace d'une solution de cromoglycate de sodium et de chlorbutol.

Une aliquote de solution distribuée à partir du distributeur peut être administrée sous la forme d'un nuage nébulisé qui peut être produit suivant des techniques connues, par exemple au moyen d'un nébuliseur classique.

5 La dose à administrer varie avec le médicament pour inhalation utilisé en particulier, de même qu'avec l'affection à traiter et sa gravité. Néanmoins, en règle générale pour le cromoglycate de sodium, une dose
10 quotidienne totale de constituant actif de l'intervalle de 15 à 30 mg, par exemple de 20 mg, donne satisfaction. La dose quotidienne totale peut être administrée en 1 à 4 doses subdivisées.

 Les volumes unitaires appropriés à administrer se situent dans l'intervalle de 1 à 4 ml, par exemple à environ
15 2 ml. Le volume unitaire est de préférence administré 4 fois par jour ou suivant les besoins par le patient.

 Les compositions sont de préférence conditionnées dans un distributeur multidose contenant 10 à 300 ml de solution. La Demanderesse préfère que les compositions
20 soient conditionnées en volumes de 60 ml, 120 ml ou 240 ml.

 L'invention est illustrée, mais nullement limitée, par les exemples suivants.

EXEMPLE 1.-

Composition 1.

25	Cromoglycate de sodium	1,00% p/v
	Chlorbutol	0,50
	Edétate disodique	0,05

 On ajoute 80 ml d'eau distillée à 0,5 g de chlorbutol dans un ballon volumétrique. On obture le ballon
30 et on le dépose dans un bain-marie ultrasonique pour 1 jour à une température de 25-40°C. On ajoute 1 g de cromoglycate de sodium et 0,05 g d'édétate disodique à cette solution et on porte le volume à 100 ml avec de l'eau distillée.

Composition 2.

Cromoglycate de sodium	1,00% p/v
Chlorbutol	0,50

On prépare cette composition suivant le procédé
5 appliqué pour la composition 1 ci-dessus.

Stabilité.

On conserve les compositions 1 et 2 à 4°C, 25°C
et 37°C et on les analyse à intervalles de 1 semaine,
2 semaines, 4 semaines, 2 mois et 3 mois par chromatographie
10 liquide à haute performance (HPLC). Les compositions se
révèlent stables à toutes les températures et durées.

EXEMPLE 2.-

On introduit stérilement des aliquotes d'une
réserve de la composition 1, préparée comme décrit dans
15 l'exemple 1, dans des bidons en aluminium vernis à l'époxyde
munis d'une valve doseuse (Lablabo, Montrouge, France) ayant
un volume de dosage de 2 ml. On utilise des bidons de trois
dimensions ayant des capacités d'environ 60, 120 et 240 ml.
On met les bidons sous pression au moyen d'azote jusqu'à une
20 pression d'environ 70 kPa.

On soumet ensuite les bidons remplis à un
programme d'essai de stabilité de 4°C/humidité relative
ambiante et à 25°C/humidité relative ambiante et on stocke
aussi des bidons de 120 ml à 40°C/75% d'humidité relative.
25 On fait parcourir aussi à certains bidons des cycles entre
4°C et 40°C pour simuler les variations qui peuvent être
rencontrées pendant l'expédition et la manipulation.

Avant le stockage, on fait des tests sur divers
paramètres, notamment :

- 30 1. Aspect/odeur.
2. pH.
3. Nombre de microbes et absence d'agents pathogènes.
4. Concentration en cromoglycate de sodium.
5. Concentration en substances apparentées au cromoglycate
35 de sodium.
6. Concentration en chlorbutol.

7. Concentration en édétate disodique.

8. Pression.

On teste aussi les échantillons qui ont parcouru les cycles, des échantillons stockés à 40°C/75% HR pendant 1, 2 et
5 3 mois et des échantillons stockés à 25°C/HR ambiante jusqu'à 6 mois.

Tous les résultats des tests initiaux et ultérieurs sont tombés entre leurs limites spécifiées respectives, sauf pour ce qui est de la présence d'une
10 petite quantité inattendue de précipité dans les échantillons stockés à 40°C/75% pendant 3 mois. Ce précipité est probablement de l'acide cromoglycique formé en conséquence de la température et d'une baisse du pH résultant de la décomposition d'une faible quantité de
15 chlorbutol à la température élevée après 3 mois de stockage.

EXEMPLE 3.-

On introduit une solution aqueuse stérile de cromoglycate de sodium à 1,0% p/v dans un bidon d'aérosol muni d'une valve doseuse qu'on met sous pression au moyen
20 d'azote.

On stocke le bidon d'aérosol à l'air libre au laboratoire pendant 23 jours. Chaque jour, on introduit par pesée un échantillon de 1 g de la solution provenant du bidon dans une aliquote de 10 ml d'eau peptonée stérile, on
25 filtre à travers une membrane filtrante stérile, on lave avec 100 ml de tampon au phosphate de pH 7,2 pharmacopée EUA et on transfère sur de la gélose au tryptone soya (pour les bactéries) ou de la gélose à l'extrait de malt (pour les levures et moisissures).

30 On incube les plaques pour bactéries à 30°C pendant 3 jours et les plaques pour champignons à 25°C pendant 7 jours. Après l'incubation, on dénombre les micro-organismes éventuels croissant sur les filtres.

Les résultats ont été les suivants :

a) Contamination bactérienne.

On a dénombré 2 bactéries dans l'échantillon prélevé au jour 21 et dans l'échantillon prélevé au jour 9. Aucun micro-organisme n'a par ailleurs été observé.

5 b) Contamination par les levures et moisissures.

On a dénombré 1 micro-organisme dans les échantillons du jour 8, du jour 21 et du jour 22. Aucun micro-organisme n'a par ailleurs été observé.

10 Ces résultats indiquent que sur les trois semaines du test, il n'y a pas eu de prolifération de micro-organismes quelconques qui peuvent avoir contaminé la solution de cromoglycate de sodium.

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

1.- Procédé de préparation d'une solution aqueuse de cromoglycate de sodium et de chlorbutol, caractérisé en
5 ce qu'on dissout du chlorbutol dans de l'eau distillée à une température de l'intervalle de 20 à 60°C dans un récipient scellé ou couvert et on mélange la solution résultante avec du cromoglycate de sodium solide.

10 2.- Utilisation du cromoglycate de sodium et du chlorbutol pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'affection obstructive réversible des voies respiratoires.

15 3.- Distributeur scellé muni d'une valve de sortie unidirectionnelle et contenant un gaz sous pression et une solution stérile, caractérisé en ce que la solution comprend 0,1 à 10% p/v de cromoglycate de sodium et 0,25 à 0,6% p/v de chlorbutol.



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

BE 9000683
B0 2769

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	FR-A-2 139 872 (FISONS LTD) * Revendications 1,6; page 1, lignes 19-26; page 2, lignes 22-29; page 4, lignes 30-33; exemple 2 *	2	A 61 K 9/72 A 61 K 31/35 A 61 K 47/10
Y	---	3	
Y	FR-A-2 339 604 (FISONS LTD) * Revendication 3; pages 2, lignes 18-21,36; page 3, lignes 1-3; page 6, lignes 30-36; page 7, lignes 1-5; page 11, tableau I *	3	
P,A	EP-A-0 274 590 (Dr. GERHARD MANN CHEM.-PHARM. FABRIK GmbH) * Revendication 1; colonne 1, lignes 2-9,51-54 *	1	

			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			A 61 K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
31-05-1991		VENTURA AMAT A.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
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		I : 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	

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

BE 9000683
B0 2769

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 10/07/91

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A- 2139872	12-01-73	GB-A- 1399834	02-07-75
		AU-B- 465305	25-09-75
		AU-A- 4208072	15-11-73
		BE-A- 782981	03-11-72
		CA-A- 1000201	23-11-76
		DE-A, C 2223237	14-12-72
		DE-A- 2266025	07-03-85
		NL-A- 7206251	14-11-72
		SE-B- 396011	05-09-77
		US-A- 3975536	17-08-76
		US-A- 4053628	11-10-77
FR-A- 2339604	26-08-77	GB-A- 1562901	19-03-80
		AU-B- 512593	16-10-80
		AU-A- 2162677	03-08-78
		BE-A- 850727	25-07-77
		CA-A- 1120401	23-03-82
		CA-A- 1176171	16-10-84
		DE-A, C 2703119	04-08-77
		JP-C- 1366290	26-02-87
		JP-A- 52094411	09-08-77
		JP-B- 61029929	10-07-86
		LU-A- 76661	03-08-77
		NL-A- 7700911	02-08-77
		SE-B- 442268	16-12-85
		SE-A- 7700888	31-07-77
		SE-B- 442267	16-12-85
		SE-A- 8107278	04-12-81
		US-A- 4405598	20-09-83
EP-A- 0274590	20-07-88	DE-A- 3700379	21-07-88