



N° 902.605

Classif. Internat.: A 61 K C 07 e

Mis en lecture le:

30-09-1985

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention*

*Vu le procès-verbal dressé le 6 juin 19 85 à 15 h 35*

~~xxx~~ l'Office de la Propriété industrielle

## ARRÊTE :

**Article 1.** - *Il est délivré à* la Sté anonyme dite : THERABEL RESEARCH S.A./N.V.  
Chaussée d'Alsemberg, 1001, Uccle

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles

*un brevet d'invention pour* Composition pharmaceutique utilisable dans le  
traitement des maladies des voies urinaires, son procédé de  
préparation et méthode d'utilisation de cette composition

**Article 2.** - *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

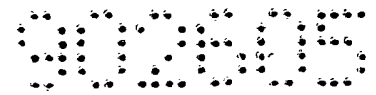
*Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 28 juin 19 85

PAR DELEGATION SPECIALE

le Directeur

L. WUYTS



**MEMOIRE DESCRIPTIF**

déposé à l'appui d'une demande de

**BREVET D'INVENTION**

*formée par*

la société anonyme dite

"THERABEL RESEARCH S.A./N.V."

pour :

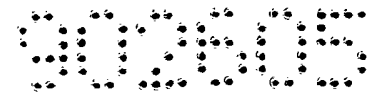
"Composition pharmaceutique utilisable dans le traitement des maladies des voies urinaires, son procédé de préparation et méthode d'utilisation de cette composition".

**"Composition pharmaceutique utilisable dans le traitement des maladies des voies urinaires, son procédé de préparation et méthode d'utilisation de cette composition".**

5 La présente invention est relative à une composition pharmaceutique utilisable chez l'être humain dans le traitement des maladies des voies urinaires, en particulier dans le traitement d'états caractérisés par un mauvais fonctionnement de la vessie, tels qu'incontinence urinaire, énurésie, besoin d'uriner trop fréquemment, hyperactivité, instabilité, etc., à son procédé de préparation  
10 et à la méthode d'utilisation de cette composition.

Le chlorure d'oxybutynine ou chlorhydrate de 4-diéthylamino-2-butynylphénylcyclohexylglycolate (forme racémique dl) est une substance bien connue présentant une activité antispasmodique et anticholinergique intéressante, exerçant un effet antispasmodique direct sur les muscles lisses et inhibant l'action muscarinique  
15 de l'acétylcholine sur les muscles lisses.

On a toutefois constaté d'une façon surprenante, suivant l'invention, que cette substance sous sa forme d'administration ordinaire, c'est-à-dire par voie orale ou par injection intramusculaire, ou encore sous la forme de formulation transdermique, présentait  
20 des propriétés pharmacologiques très intéressantes pour le traitement des maladies des voies urinaires chez l'être humain, notamment pour le traitement d'états caractérisés par un mauvais fonctionnement de la vessie, tels qu'incontinence urinaire, énurésie, besoin d'uriner trop fréquent, hyperactivité de la vessie, instabilité de la vessie,  
25 etc.



A cet égard, le chlorhydrate d'oxybutynine est de préférence utilisé sous la forme d'une composition apte à être administrée oralement.

5 D'une façon générale, cette composition se présente sous une forme posologique unitaire, telle que comprimé, capsule, granule ou gélule, dont la dose en substance active a été préétablie de sorte que l'administration de la dose journalière de cette substance pourra se faire d'une façon très simple.

10 Avantageusement, cette dose varie entre 4 et 20 mg, et est de préférence de l'ordre de 20 mg, par 24 heures.

Ladite composition est généralement administrée à raison de 1 à 4 doses journalières, c'est-à-dire qu'un comprimé, une capsule, un granule ou une gélule contiendra environ 1 à 5 mg, et de préférence environ 5 mg de chlorure d'oxybutynine. Comme  
15 excipients, on peut faire usage des excipients pharmacologiquement acceptables généralement connus, tels que le saccharose, le sorbitol, le lactose, le phosphate calcique, les différentes formes de cellulose, l'acide citrique, l'acide tartrique, le bicarbonate de soude, le carbonate de lysine, l'acide ascorbique et ses dérivés, les tocophérols, les  
20 méthyl et propylparabens, l'acide sorbique et ses sels, l'oxyde d'aluminium colloïdal, le stéarate de magnésium, le calcium, le laurylsulfate de sodium, l'huile de silicone et l'huile de paraffine.

Eventuellement, pour améliorer l'effet de la substance active et limiter ainsi son dosage, on peut l'associer, sous  
25 forme de comprimé, capsule, granule ou gélule, à des excipients à effet retard de manière à régulariser et à prolonger son action sur l'organisme humain.

Pour certaines applications, la composition suivant l'invention peut se présenter sous la forme d'un sirop, d'une  
30 émulsion, d'une suspension ou d'une solution aqueuse injectable ou à administrer en gouttes. Si on l'utilise sous la forme de sirop, chaque dose de 5 ml de sirop contiendra environ 1 à 5 mg, et de préférence environ 5 mg de chlorure d'oxybutynine. La composition de l'invention

peut également se présenter sous la forme d'une formulation trans-  
dermique (pommade, onguent), auquel cas elle comprend entre 1  
et 10% en poids de chlorure d'oxybutynine.

Des études cystométriques ont montré que le  
5 chlorure d'oxybutynine augmentait la capacité vésicale, diminuait  
la fréquence des contractions non inhibés du detrusor et retardait  
le désir initial d'uriner. C'est ainsi que le chlorure d'oxybutynine  
diminue la fréquence des périodes d'incontinence. En fait, on a  
constaté, suivant l'invention, que l'oxychlorure de butynynine s'avérait  
10 particulièrement intéressant dans le traitement de la plupart des  
maladies des voies urinaires, que celles-ci soient dues à des troubles  
irritatifs de la vessie ou de l'urètre consécutifs ou non à une infection  
des voies urinaires (cystite, urétrite) ou d'origine neurogénique résultant  
d'une hyperactivité ou d'une instabilité de la vessie.

15 Suivant l'invention, pour obtenir, par exemple,  
une forme posologique unitaire à usage oral ou toute autre forme  
telle que solution, il suffit de mélanger le chlorure d'oxybutynine  
avec le ou les excipients pharmacologiquement acceptables et  
de donner au mélange une forme appropriée à son administration  
20 telle que celle de comprimés, de capsules, de granules, de gélules  
ou de solutions buvables ou injectables ou autres, la dose unitaire  
en constituant actif de cette composition étant comprise entre environ  
1 et 5 mg.

Il doit être entendu que la présente invention  
25 n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisation ci-dessus  
et que bien des modifications peuvent y être apportées sans sortir  
du cadre du présent brevet.

REVENDEICATIONS.

5 1. Composition pharmaceutique utilisable dans le traitement des maladies des voies urinaires, en particulier dans le traitement d'états caractérisés par un mauvais fonctionnement de la vessie, tels qu'incontinence urinaire, énurésie, besoin d'uriner trop fréquent, hyperactivité, instabilité, etc., caractérisée en ce qu'elle comprend, comme ingrédient actif, du chlorure d'oxybutynine en association avec un excipient approprié pharmacologiquement acceptable.

10 2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme posologique unitaire à usage oral.

15 3. Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de comprimé, de capsule, de granule ou de gélule.

4. Composition suivant la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de comprimé, de capsule, de granule ou de gélule à effet retard.

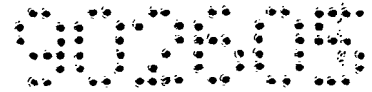
20 5. Composition suivant l'une ou l'autre des revendications 3 et 4, caractérisée en ce qu'un comprimé, une capsule, un granule ou une gélule contient environ 1 à 5 mg, et de préférence environ 5 mg de chlorure d'oxybutynine.

25 6. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un sirop, d'une émulsion, d'une suspension ou d'une solution aqueuse injectable ou à administrer en gouttes.

30 7. Composition suivant la revendication 6, caractérisée en ce qu'une dose unitaire de 5 ml de sirop contient environ 1 à 5 mg, de préférence environ 5 mg de chlorure d'oxybutynine.

8. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une pommade.

9. Composition suivant la revendication 8,



caractérisée en ce qu'elle comprend entre 1 et 10% en poids de chlorure d'oxybutynine.

5 10. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme excipient, au moins une substance choisie dans le groupe comprenant le saccharose, le sorbitol, le lactose, le phosphate calcique, les différentes formes de cellulose, l'acide citrique, l'acide tartrique, le bicarbonate de soude, le carbonate de lysine, l'acide ascorbique et ses dérivés, les tocophérols, les méthyl et propylparabens, l'acide sorbique et ses sels, l'oxyde d'aluminium colloïdal, le stéarate de magnésium, le calcium, le laurylsulfate de sodium, l'huile de silicone et l'huile de paraffine.

15 11. Composition pharmaceutique utilisable dans le traitement des maladies des voies urinaires, telle que décrite ci-dessus.

20 12. Procédé de préparation de la composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on mélange le chlorure d'oxybutynine avec l'excipient pharmacologiquement acceptable et en ce qu'on donne au mélange une forme appropriée à son administration telle que celle de comprimés, de capsules, de granules, de gélules ou de solutions buvables ou injectables ou autres, la dose unitaire en constituant actif de cette composition étant comprise entre environ 1 et 5 mg.

25 13. Méthode de traitement des maladies des voies urinaires, caractérisée en ce que l'on administre à un être humain ladite composition à raison de 1 à 4 doses journalières.

Bruxelles, le 6 juin 1985

P. Pon. la société anonyme dite "THERABEL RESEARCH S.A./N.V."

30 P. Pon. de Bureau GEVERS S.A.