

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 715 564

②1 N° d'enregistrement national :

95 00150

⑤1 Int Cl⁶ : A 61 K 31/195, 9/08

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 09.01.95.

③0 Priorité : 31.01.94 BE 9400104.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 04.08.95 Bulletin 95/31.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ZAMBON (en abrégé ZAMBON ou INPHARZAM) — BE.

⑦2 Inventeur(s) : Sintobin Marijke.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Office Blétry.

⑤4 Composition pharmaceutique contenant de la N-acétyl-cystéine.

⑤7 Composition pharmaceutique contenant de la N-acétyl-cystéine, sous la forme d'une poudre comprenant:

N-acétyl-cystéine	7 - 10 % en poids
citrate trisodique	7 - 10 % en poids
saccharose	80 - 86 % en poids,

et éventuellement des quantités mineures d'additifs habituellement usuels en pharmacie, cette poudre étant soluble dans un solvant pharmaceutiquement compatible pour former un sirop.

FR 2 715 564 - A1



5

La N-acétyl-cystéine est une substance pharmaceutiquement active qui est bien connue pour ses propriétés favorables dans la fluidification des mucus. Cette substance fluidifie avantageusement les sécrétions en cas notamment d'affections des voies respiratoires et de mucoviscidose. Elle fait partie du groupe des substances appelées mucolytiques ou expectorantes.

15 Pour son utilisation pratique comme mucolytique, la N-acétyl-cystéine peut être prise par voie buccale sous forme d'une solution aqueuse obtenue par dissolution d'un granulé ou d'un comprimé effervescent, ou sous forme d'un comprimé ou d'une capsule à ingérer avec de l'eau.

20 Les propriétés organoleptiques de cette substance active sont toutefois très désagréables. Pour la réalisation de ces formulations à administrer par voie buccale il a fallu procéder à de nombreuses recherches pour pouvoir masquer ce goût repoussant de la N-acétyl-cystéine.

30 Les formulations à absorber par voie orale, dont on vient de parler ci-dessus, sont soit à prendre avec de l'eau et la dissolution se fait à l'intérieur du corps, soit à absorber directement après la dissolution.

35 La présente invention a pour but de mettre au point une composition pharmaceutique contenant de la N-acétyl-cystéine qui puisse être conservée à l'état fluide. Avantageusement, pendant une durée prolongée, cette composition sera stable à l'entreposage dans des

conditions de température normale et elle conservera un goût agréable où les propriétés organoleptiques désagréables de la substance active seront masquées.

5 Pour résoudre ces problèmes, on a prévu suivant l'invention une composition pharmaceutique présentant les particularités des revendications 1 à 11 données ci-après.

La formulation prévue suivant l'invention est extemporanée, c'est-à-dire qu'elle concerne une poudre, à dissoudre le moment venu dans un solvant pharmaceutiquement compatible, de préférence de l'eau, pour préparer le sirop en soi.

10 Le sirop résultant a un bon goût, qui masque celui de la N-acétyl-cystéine, et il conserve ce bon goût pendant la durée de son utilisation. Il est stable dans des conditions normales d'entreposage pendant un temps suffisamment long pour son utilisation et il n'a pas besoin d'être entreposé dans des conditions de réfrigération.

La poudre présente la composition suivante :

20 N-acétyl-cystéine	7 - 10 % en poids
Citrate trisodique	7 - 10 % en poids
Saccharose	80 - 86 % en poids,

et éventuellement des quantités mineures d'additifs usuels habituellement utilisés en pharmacie, par exemple en une fraction globale de l'ordre de 0,1 à 1% en poids.

25 Ces additifs sont des substances habituellement utilisées en association avec de la N-acétyl-cystéine et/ou dans la préparation de sirops, par exemple des agents conservateurs ou aromatisants.

30 Au moment de l'utilisation, cette poudre est dissoute sous agitation et le sirop est prêt pour l'usage.

Le sirop peut se présenter sous la forme d'ampoules à dose posologique unitaire contenant une quantité de N-acétyl-cystéine comprise entre 100 et 600 mg, de préférence entre 100 et 200 mg, avantageusement de 200 mg.

Il se présente de manière tout à fait avantageuse sous la forme d'un volume unique de sirop égal à plusieurs doses posologiques unitaires. Il est alors contenu dans une bouteille par exemple de 100, 150 ou 250 ml de sirop après addition du solvant. Dans ces 5 bouteilles, la concentration en N-acétyl-cystéine est telle que chaque administration (par exemple une mesurette appropriée ou une cuillère à café) contienne une quantité de substance active d'environ 100 à environ 10 600 mg, de préférence de 100 à 200 mg.

Exemple 1

Composition de sirop suivant l'invention.

	<u>Composant</u>	<u>Quantité</u>	<u>% en poids</u>
	N-acétyl-cystéine	6,0 g	} 8,51
15	+ excès (5 %)	0,3 g	
	Edétate de sodium	0,03 g	0,04
	Citrate trisodique	7,28 g	9,84
	Méthylparahydroxybenzoate de sodium	0,18 g	0,24
20	Agent sapide	0,21 g	0,28
	Saccharose (qualité ultra fine)	60 g	81,08
		<u>74 g</u>	<u>99,99</u>

On complète le tout à 150 ml en ajoutant de l'eau.

On a ajouté un excès de 5% de N-acétyl-cystéine en vue d'équilibrer la perte durant la vie en pot de la 25 solution reconstituée.

Exemple 2

Procédé de fabrication de sirop décrit dans l'exemple 1.

On tamise les ingrédients :

30	N-acétyl-cystéine	710 µm
	Edétate de sodium	125 µm
	Citrate trisodique	315 µm
	Méthylparahydroxybenzoate de sodium	125 µm
35	Saccharose	710 µm

- 4 -

On mélange ensuite les poids appropriés d'édétate de sodium, de méthylparahydroxybenzoate de sodium, d'agent sapide et 10 % de saccharose pendant 20 minutes à 70 tours/minute.

5 On ajoute les autres ingrédients : citrate trisodique, N-acétyl-cystéine et 90 % de saccharose, et on continue à mélanger pendant 30 minutes, à 65 tours/minute.

10 On transvase 74 g du mélange poudreux dans chaque bouteille.

Pendant la fabrication le taux d'humidité ne peut pas dépasser 30 %.

15 Après reconstitution de la solution, par addition d'eau pour obtenir 150 ml, le pH de la solution reconstituée est de $4,3 \pm 0,5$.

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

20

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant de la N-acétyl-cystéine, sous la forme d'une poudre comprenant:

5	N-acétyl-cystéine	7 - 10 % en poids
	Citrate trisodique	7 - 10 % en poids
	Saccharose	80 - 86 % en poids,

et éventuellement des quantités mineures d'additifs habituellement usuels en pharmacie,

10 cette poudre étant soluble dans un solvant pharmaceutiquement compatible pour former un sirop.

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend les additifs usuels précités en une fraction globale de l'ordre de 0,1 à 15 1 % en poids.

3. Composition suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que les additifs usuels précités sont des substances habituellement utilisées en association avec de la N-acétyl-20 cystéine et/ou dans la préparation de sirops.

4. Composition suivant l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les additifs usuels précités sont choisis parmi le groupe comprenant de l'édétate de sodium, des agents conservateurs, des 25 agents sapides et/ou aromatisants.

5. Composition suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme agent conservateur, un méthyl-parahydroxybenzoate, notamment de sodium.

30 6. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le solvant utilisé pour dissoudre la poudre est de l'eau.

7. Composition pharmaceutique contenant de la N-acétyl-cystéine, sous la forme d'un sirop obtenu par

- 6 -

dissolution d'une composition en poudre suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans ledit solvant.

5 8. Composition pharmaceutique suivant la revendication 7, contenant par dose posologique unitaire entre environ 100 et 600 mg, de préférence entre 100 et 200 mg, de N-acétyl-cystéine.

10 9. Composition pharmaceutique, suivant la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un volume unique de sirop égal à plusieurs doses posologiques unitaires.

10. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 7 à 9, comprenant

	<u>Quantité</u>	<u>% en poids</u>
N-acétyl-cystéine	6,3 g	8,51
15 Edétate de sodium	0,03 g	0,04
Citrate trisodique	7,28 g	9,84
Méthylparahydroxybenzoate de sodium	0,18 g	0,24
Agent sapide	0,21 g	0,28
20 Saccharose (qualité ultra fine)	<u>60 g</u>	<u>81,08</u>
	74 g	99,99

eau : quantité suffisante pour obtenir 150 ml.