



NUMERO DE PUBLICATION : 1003466A3

NUMERO DE DEPOT : 9000682

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 31 Mars 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, pour : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES PYRANOQUINOLEINES.

Priorité(s) 23.12.86 GB GBA 8630767 23.12.86 GB GBA 8630769 24.12.86 GB GBA 8630904
20.03.87 GB GBA 8706684 . . .

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 31 Mars 1992
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L
Directeur

Compositions pharmaceutiques contenant des pyranoqui-
noléines.

5 La présente demande est une division de la
demande de brevet belge n° 8701471 du 22 décembre 1987.

La présente invention concerne de nouvelles
compositions pharmaceutiques, des procédés pour les
préparer et des procédés de traitement les utilisant.

10 Le brevet anglais n° 2 022 078 décrit un
certain nombre de pyranoquinoléines qui sont indiquées
pour le traitement de l'obstruction réversible des
voies respiratoires. Des compositions pharmaceutiques
contenant ces composés, spécialement des compositions
15 dont le principe actif se présente sous la forme d'une
poudre d'un diamètre médian en masse de 0,1 à 10 micro-
mètres, sont également décrites. La demande de brevet
anglais n° 2 157 291A décrit l'utilité particulière du
sel disodique de l'un de ces composés, à savoir l'acide
20 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyrano(3,2-
g)quinoléine-2,8-dicarboxylique, pour le traitement de
l'obstruction réversible des voies respiratoires. Des
compositions en aérosol de poudre de ce sel pour
l'administration dans les poumons, et les formes
physiques du sel qui se prêtent spécialement à la mise
25 en composition de cette façon, sont également décrites.

La Demanderesse a découvert à présent avec
surprise que, lorsqu'il est administré en solution
aqueuse, le même composé est efficace pour le
traitement de divers troubles de l'oeil, notamment la
30 conjonctivite, de même que pour le traitement de
certains troubles associés à d'autres organes.

L'invention a par conséquent pour objet l'uti-
lisation de l'acide 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-
propyl-4H-pyrano(3,2-g)quinoléine-2,8-dicarboxylique ou
35 d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci

comme principe actif pour la préparation d'une solution aqueuse pour le traitement d'une affection choisie parmi :

la conjonctivite, la kératite, "l'oeil
5 allergique", les infections par adénovirus, le rejet de l'homogreffe de cornée, l'uvéïte antérieure;

les polypes nasaux, la rhinite vasomotrice, les manifestations allergiques du nasopharynx;

l'obstruction réversible des voies
10 respiratoires;

la maladie de Crohn, la colite distale et la proctite.

Par "conjonctivite", on entend les troubles inflammatoires de la conjonctive, habituellement
15 caractérisés par de la photophobie et de l'irritation. L'affection peut être bactérienne ou virale et comprend un certain nombre de types spécifiques de conjonctivites, par exemple la conjonctivite allergique saisonnière, la conjonctivite allergique permanente, le
20 catarrhe vernal (kérato-conjonctivite vernale), "l'oeil irritable" ou "conjonctivite non spécifique", la conjonctivite par Herpes Simplex, la conjonctivite par Herpes Zoster et la conjonctivite phlycténulaire.

De même, par le terme "kératite", on entend
25 l'inflammation de la cornée, qui peut atteindre sa face superficielle ("kératite superficielle", notamment la forme localisée dite "ulcération de la cornée") ou être confinée à des couches plus profondes ("kératite intersticielle"). D'autres formes particulières de la
30 kératite qui peuvent être mentionnées sont notamment la kératite par Herpes Simplex ou la kératite par Herpes Zoster.

La proctite comprend la proctite chronique (c'est-à-dire ulcérate) et la proctite non spécifique.

35 Les sels pharmaceutiquement acceptables du

principe actif sont notamment les sels avec des cations métalliques, comme les cations de métaux alcalins. La Demanderesse préfère particulièrement le sel disodique, qui est couramment appelé Nédocromil sodium.

5 La solution est administrée par une voie qui convient pour l'affection à traiter. Par exemple, l'administration peut se faire sur l'oeil, par voie intranasale (par exemple sous forme de spray nasal), par inhalation sous forme de nuage nébulisé ou par voie
10 rectale sous forme de lavement.

La Demanderesse préfère que l'administration de la solution se fasse par une voie autre que par inhalation. En particulier, elle préfère l'administration dans l'oeil.

15 La solution peut contenir environ 0,1 à 10% p/v du principe actif. Toutefois, la Demanderesse préfère que le principe actif soit présent en quantité inférieure à 5% et plus particulièrement inférieure à 3% p/v, par exemple de 0,5%, 1,0% ou 2,0% p/v. La
20 concentration de choix dépend évidemment, entre autres, de la nature de l'affection à traiter, de sa gravité et du mode d'administration de la solution.

Outre le principe actif, la solution contient généralement un ou plusieurs additifs pharmaceutiquement acceptables. Des exemples de classes
25 d'additifs qui peuvent être présents sont :

- a) les agents chélatants ou séquestrants,
- b) les conservateurs, et
- c) les agents modifiant la viscosité.

30 Des agents chélatants ou séquestrants appropriés sont notamment la carboxyméthylcellulose sodique, l'acide citrique, tartrique ou phosphorique, et les aminocarboxylates. L'agent chélatant préféré est toutefois l'acide éthylènediamine-tétraacétique ou un
35 sel de celui-ci, spécialement son sel disodique.

La concentration de l'agent chélatant ou séquestrant doit être de nature à assurer qu'aucune précipitation du sel métallique du principe actif n'ait lieu. Une concentration appropriée d'agent chélatant ou séquestrant peut s'échelonner de 0,005 à 0,5%, par exemple être de 0,01 ou 0,1% p/v.

Le choix du conservateur, lorsque la solution contient un conservateur, peut dépendre de la voie d'administration. Des conservateurs convenant pour des solutions à administrer par une voie peuvent avoir des propriétés nuisibles empêchant leur administration par une autre voie. Pour les solutions nasales et ophtalmiques, les conservateurs préférés sont, entre autres, les dérivés d'ammonium quaternaires, en particulier le mélange des dérivés d'alcoylbenzyltriméthylammonium portant le nom générique de "chlorure de benzalkonium". Toutefois, pour les solutions administrées par inhalation, le conservateur préféré est le chlorbutol. D'autres conservateurs qui peuvent être utilisés, spécialement pour les solutions administrées par voie rectale, sont notamment les esters alcoyliques de l'acide p-hydroxybenzoïque et leurs mélanges, comme le mélange des esters méthyle, éthylique, propyle et butyle qui est vendu sous le nom commercial de "Nipastat".

La concentration du conservateur doit être de nature à assurer une conservation efficace de la solution, c'est-à-dire propre à empêcher la croissance des bactéries dans la solution. Pour la plupart des conservateurs, la concentration se situe typiquement dans l'intervalle de 0,001 à 0,1% p/v. Toutefois, dans le cas du chlorbutol, les concentrations acceptables sont supérieures à 0,25%, mais inférieures à 0,6% p/p, c'est-à-dire que la concentration du chlorbutol est de 0,25 à 0,6% et de préférence de 0,3 à 0,55%, par

exemple de 0,5% p/p.

5 Des agents appropriés augmentant la viscosité qui peuvent être incorporés à la solution sont notamment les carbomères, c'est-à-dire les polymères de l'acide acrylique réticulés par un polyalcénylpolyéther, le silicate d'aluminium et de magnésium, la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et d'autres dérivés cellulosiques.

10 La viscosité de la solution dépend, entre autres, de l'agent augmentant la viscosité qui est utilisé en particulier et de son poids moléculaire, outre de l'organe cible. Toutefois, la solution a de préférence une viscosité de moins 100 cP, plus avantageusement d'au moins 200 cP et spécialement de 15 400 cP, à une vitesse de cisaillement de 50 s^{-1} . La viscosité de la solution est de préférence inférieure à 10.000 cP, plus avantageusement inférieure à 1.000 cP et spécialement inférieure à 500 cP, à une vitesse de cisaillement de 50 s^{-1} .

20 Les viscosités sont de préférence déterminées au moyen d'un viscosimètre rotatif tel qu'un Rheomat 30 (Rheomat est une marque déposée) à une température de 15 à 25°C , par exemple de 20°C .

25 Pour des applications impliquant que la solution soit administrée à l'état de spray, par exemple au moyen d'une pompe nasale, la Demanderesse préfère que l'agent augmentant la viscosité ait une faible viscosité aux grandes vitesses de cisaillement, par exemple d'environ 100 cP à environ 300 cP à 30 140 s^{-1} , et une haute viscosité aux petites vitesses de cisaillement, par exemple d'environ 700 cP à environ 1.200 cP à 15 s^{-1} .

35 Les agents augmentant la viscosité que la Demanderesse préfère sont notamment l'hydroxypropyl-

méthylcellulose et les carbomères, en particulier le carbomère vendu sous le nom de Carbopol 934, dont la dispersion aqueuse neutralisée à 0,5% p/p a une viscosité dans l'intervalle de 29.400 à 39.400 cP et dont la teneur en métaux lourds est de 0,002% sinon moins.

La quantité requise de l'agent modifiant la viscosité pour arriver à la viscosité souhaitée dépend de l'agent particulier utilisé et aussi de son poids moléculaire. Toutefois, la Demanderesse préfère utiliser jusqu'à environ 2% p/p, par exemple 0,5 à 1,5% p/p d'agent augmentant la viscosité.

La solution peut aussi contenir d'autres excipients classiques, par exemple du chlorure de sodium, du dextrose ou du mannitol, et des tampons, par exemple du dihydrogène-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 proportion et la concentration des excipients et tampons peuvent être modifiées dans des intervalles relativement larges, à la condition que la solution résultante soit stable et non irritante lors de son application sur les tissus appropriés. La concentration totale maximale des excipients et tampons est de préférence inférieure à 5% p/v et plus avantageusement inférieure à 2% p/v. Les solutions pour l'administration par voie rectale peuvent contenir des agents donnant du volume, par exemple de la méthylcellulose, pour favoriser la rétention dans l'intestin.

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

chlorure de sodium. La solution contient typiquement environ 0,1 à 1,0 et plus habituellement 0,5 à 1,0% p/v de chlorure de sodium.

5 Bien que le pH physiologique soit d'environ 7,4, la Demanderesse préfère que le pH de la solution se situe dans l'intervalle de 3,5 à 6 et, de préférence, de 4 à 5,5. Dans cet intervalle de pH, la stabilité de la solution est améliorée, chose étonnante sans effets nuisibles tels qu'une irritation excessive
10 des tissus.

La composition de l'invention peut être préparée, par exemple, en dissolvant le principe actif, l'agent chélatant ou séquestrant (s'il est prévu) et les excipients (s'ils sont prévus) dans de l'eau
15 fraîchement distillée, en ajoutant à cette solution une solution aqueuse contenant le conservateur (s'il est prévu), en ajustant le pH si nécessaire, en portant la solution au volume souhaité avec de l'eau distillée, en agitant et en stérilisant ensuite. En variante, le
20 principe actif, l'agent chélatant ou séquestrant (s'il est prévu) et les excipients (s'ils sont prévus) peuvent être dissous dans une solution contenant le conservateur. La stérilisation est exécutée de préférence par filtration stérile dans un récipient
25 préalablement stérilisé. Lorsque le conservateur est le chlorure de benzalkonium, une certaine formation de complexe peut avoir lieu lorsque les solutions du principe actif et du conservateur sont mélangées. Il peut dès lors être nécessaire d'utiliser le
30 conservateur en une concentration plus élevée que celle souhaitée pour le produit final.

Les solutions aqueuses contenant le principe actif, un agent augmentant la viscosité, par exemple un carbomère, et éventuellement un conservateur, par
35 exemple du chlorure de benzalkonium, peuvent être

préparées en dispersant l'agent augmentant la viscosité, dans une solution aqueuse contenant le conservateur (s'il est utilisé) et le principe actif puis, si nécessaire, en ajustant le pH, par exemple par addition d'hydroxyde de sodium et, si la chose est souhaitée, en diluant la solution davantage avec de l'eau.

La solution du conservateur et du principe actif peut être préparée par simple dissolution de ces constituants dans de l'eau ayant une faible teneur en ions métalliques.

La solution est préparée de préférence à une température d'environ 10 à 50°C, par exemple à la température ambiante.

La solution peut être présentée sous forme dosée unitaire, auquel cas des conservateurs peuvent être incorporés, mais ne sont généralement pas nécessaires. En variante, la solution peut être présentée sous forme multidoses. En général, il est nécessaire d'incorporer un ou plusieurs conservateurs aux solutions multidoses pour assurer que les solutions restent stériles après la première utilisation.

Classiquement, les doses unitaires de solutions aqueuses à utiliser dans les nébuliseurs sont emballées dans des ampoules en verre ou en matière plastique, qui sont ouvertes par rupture immédiatement avant l'utilisation. Cet emballage est source de gaspillages et onéreux à fabriquer. De plus, la rupture des ampoules en verre peut conduire à la formation d'éclats de verre qui pourraient être inhalés avec la solution.

La Demanderesse a découvert à présent une forme d'emballage pour des solutions monodoses, qui évite les inconvénients précités. Ainsi, suivant un autre aspect, l'invention a pour objet une ampoule

souple de matière plastique remplie stérilement d'une dose unitaire d'une solution aqueuse contenant, comme principe actif, de l'acide 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyrano(3,2-g)quinoléine-2,8-dicarboxy-
5 lique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et scellée.

La Demanderesse préfère que la matière plastique soit perméable au dioxyde de carbone. Ainsi, lorsque l'ampoule est conservée, le dioxyde de carbone
10 se dissout dans la solution et le pH baisse. Comme la stabilité du principe actif est plus grande aux pH inférieurs, ceci a pour effet d'augmenter la stabilité de la solution.

Le polyéthylène basse densité est au nombre
15 des matières plastiques appropriées dont l'ampoule peut être faite.

Plusieurs ampoules peuvent être raccordées et venues d'une pièce avec un élément d'ancrage, qui peut être conçu pour recevoir une étiquette ou une
20 inscription, par exemple pour identifier le contenu des ampoules.

La matière plastique peut contenir un ou des pigments de façon que les ampoules correspondent, par leur couleur, à la solution qui s'y trouve contenue.

25 Les solutions multidoses peuvent être emballées par volumes de 5 à 300 ml. De préférence, les volumes pour les compositions à inhaler sont de 60, 120 et 240 ml. Pour les compositions nasales et ophtalmiques, les emballages multidoses contiennent, de
30 préférence, 5 à 20 ml de solution.

La Demanderesse préfère que les solutions multidoses soient emballées de façon que des volumes unitaires de la solution à administrer puissent être débités avec précision. La solution peut, par exemple,
35 être emballée dans un récipient à parois souples muni

d'une coiffe pour recevoir le volume unitaire.

La dose à administrer varie évidemment avec l'affection à traiter, avec sa gravité et avec sa localisation. Toutefois, en général, pour
5 l'administration dans l'oeil, une dose d'environ 1 ou 2 gouttes (par exemple d'environ 0,3 à 1,2 mg de principe actif suivant la concentration) dans l'oeil affecté 2 à 4 fois par jour se révèle satisfaisante. Une administration plus fréquente peut évidemment être
10 faite si la chose est souhaitée. Pour l'administration dans le nez, une dose d'environ 0,25 ml (par exemple d'environ 1,2 mg à 5,0 mg de principe actif) est indiquée.

Pour l'administration par voie rectale, une
15 dose quotidienne totale d'environ 50 à 1.000 mg de principe actif, de préférence de 100 à 400 mg, administrée en doses plus faibles 2 à 4 fois par jour, s'est révélée satisfaisante. Une dose unitaire peut avantageusement contenir environ 25 à 200 mg du
20 principe actif.

Pour l'administration par inhalation, une dose
quotidienne d'environ 10 mg à 100 mg se révèle généralement satisfaisante. La dose quotidienne peut être administrée en doses subdivisées, par exemple 2 à
25 4 fois par jour. Une administration plus fréquente peut évidemment être faite si la chose est souhaitée.

Les solutions aqueuses conformes à la présente invention offrent l'avantage qu'elles agissent plus longtemps, sont plus acceptables pour le patient,
30 donnent lieu à des concentrations plus élevées de principe actif dans les tissus cibles, conduisent à des concentrations efficaces du principe actif dans les tissus cibles pendant une plus longue durée ou sont plus stables que les compositions semblables connues.

35 L'invention est illustrée, mais nullement

limitée, par les exemples suivants.

EXEMPLE 1.-

Solution à nébuliser sans conservateur.

5	Nédocromil sodium	0,5% p/v
	Chlorure de sodium	0,79
	Acide chlorhydrique	q.s.
	Eau purifiée	pour faire 100

10 On dissout le Nédocromil sodium (5 g) et le chlorure de sodium (7,9 g) dans de l'eau purifiée (900 ml). On ajuste le pH de la solution entre 5 et 5,5 par addition d'acide chlorhydrique et on porte le volume à 1.000 ml avec de l'eau purifiée.

15 On introduit la solution stérilement dans des ampoules en polyéthylène basse densité qu'on scelle ensuite.

EXEMPLE 2.-

Solution à nébuliser avec conservateur.

20	Nédocromil sodium	0,5% p/v
	Chlorure de sodium	0,79
	Chlorbutol	0,5
	Hydroxyde de sodium	q.s.
25	Eau purifiée	pour faire 100

30 On dissout le chlorbutol (5 g) dans de l'eau purifiée (900 ml). On ajoute ensuite à la solution le Nédocromil sodium (5 g) et le chlorure de sodium (7,9 g). On ajuste le pH de la solution entre 5 et 5,5 par addition d'hydroxyde de sodium et on porte le volume à 1.000 ml avec de l'eau purifiée.

On introduit la solution stérilement dans des flacons en polyéthylène d'une capacité de 120 ml.

EXEMPLE 3.-Solution nasale.

	Nédocromil sodium	1,00% p/v
5	Chlorure de sodium	0,715
	Edétate disodique	0,01
	Chlorure de benzalkonium	0,02
	Eau purifiée	pour faire 100

10 On dissout le Nédocromil sodium (100 g), le chlorure de sodium (71,5 g) et l'édétate disodique (1 g) dans à peu près 5 litres d'eau purifiée. On ajoute ensuite à cette solution une dispersion de solution de chlorure de benzalkonium à 50% USNF (4 g) dans environ 1 litre d'eau purifiée. On porte la

15 solution à 10 litres avec de l'eau purifiée, on l'agite pendant 30 minutes, on la filtre pour en séparer le complexe éventuellement formé et on la stérilise ensuite par filtration, puis on l'introduit dans des

20 flacons.

20 EXEMPLE 4.-Solution ophtalmique.

	Nédocromil sodium	2,00% p/v
	Chlorure de benzalkonium	0,01
25	Edétate disodique	0,05
	Chlorure de sodium	0,55
	Eau purifiée	pour faire 100

30 Préparer suivant le procédé de l'exemple 3 ci-dessus.

EXEMPLE 5.-Solution nasale ou ophtalmique visqueuse.

	Nédocromil sodium	1,0% p/p
5	Edétate disodique	0,1
	Chlorure de benzalkonium	0,01
	Carbopol 934P	0,73
	Hydroxyde de sodium	q.s.
	Eau purifiée	pour faire 100

10

On dissout 20 g de Nédocromil sodium et 2 g d'édétate disodique dans environ 600 g d'eau purifiée. On ajoute une dispersion de 0,808 g de solution de chlorure de benzalkonium à 50% USNF dans environ 200 g d'eau purifiée et on porte la dispersion résultante à 1.000 g avec de l'eau purifiée, puis on l'agite pendant 30 minutes.

15

On filtre la dispersion à travers un préfiltre en fibres de verre et on rejette les premiers 100 ml. On filtre le reste de la solution filtrée à travers une membrane filtrante de 0,22 micromètre prérépandue et on recueille le filtrat.

20

On ajoute 250 g du filtrat à 4,15 g de Carbopol 934P et on agite jusqu'à dispersion complète du Carbopol. On ajuste le pH de la dispersion entre 5,5 et 5,8 par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium 2M. On mélange la dispersion jusqu'à formation d'un gel homogène et uniforme. On porte le gel à 500 g avec de l'eau purifiée, on le mélange à nouveau et on le filtre à travers un filtre en acier inoxydable de 13 micromètres.

25

30

La viscosité de la solution à 20°C et à une vitesse de cisaillement de 50 s⁻¹ se révèle située dans l'intervalle de 420-480 cP.

35

EXEMPLE 6.-Solution pour lavement.

	Nédocromil sodium	0,15% p/v
5	Nipastat (Nipastat est une marque déposée)	0,10
	Chlorure de sodium	0,812
	Eau purifiée	pour faire 100

10 On peut ajouter de la méthylcellulose ou d'autres agents pour favoriser la rétention de la solution dans l'intestin.

EXEMPLE 7.-

15 Etude de gouttes ophtalmiques de Nédocromil sodium à 2% pour le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière.

20 Trente-deux patients (onze de sexe masculin, vingt et un de sexe féminin) d'un âge s'échelonnant de 4 à 69 ans (moyenne 25,2) ont participé à une étude de l'efficacité d'une solution aqueuse de Nédocromil sodium pour le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière. La solution utilisée avait la composition indiquée à l'exemple 4. Une goutte (0,04 ml) a été administrée dans chaque oeil 4 fois par jour pendant 4 semaines.

25 Au terme de l'essai, il a été demandé tant aux patients qu'au médecin superviseur de coter l'efficacité de traitement sur l'échelle ci-après de 0 à 3 :

30

- 0 = pas de régression des symptômes
- 1 = faible régression
- 2 = régression modérée
- 3 = régression totale

35

En outre, il a été demandé aux patients si les gouttes ophtalmiques constituaient une forme de traitement acceptable.

5 Pour les vingt-trois patients qui ont terminé l'essai, les résultats ont été les suivants.

10

15

20

25

30

35

	Cote	Nombre de patients	
		Avis du patient	Avis du médecin
5	3	10	7
	2	9	9
	1	2	4
	0	1	1

10 (Un patient a omis de noter une opinion et le médecin a omis de noter l'opinion pour deux patients).

Sur les vingt-trois patients, dix-huit ont indiqué qu'ils ont trouvé le traitement acceptable.

15

20

25

30

35

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

5 1.- Composition pharmaceutique comprenant une solution aqueuse contenant, en tant que principe actif, de l'acide 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyrano(3,2-g)quinoléine-2,8-dicarboxylique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, la solution ayant un pH de 3,5 à 6.

10 2.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, dans laquelle la solution a un pH de 4 à 5,5.

15 3.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans laquelle la concentration du principe actif dans la solution est de 0,1 à 5% p/v.

4.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la solution contient aussi un conservateur.

20 5.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 4, dans laquelle le conservateur est le chlorbutol.

25 6.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la solution contient aussi un agent modifiant la viscosité.

7.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 6, dans laquelle la solution a une viscosité de 100 à 10.000 cP à une vitesse de cisaillement de 50 s⁻¹.

30

35



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 9000682
BO 2770

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)
A	P.H. LIST: "Arzneiformenlehre", 1976, pages 369-373, 400-410, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, DE * En entier * ---	1-7	A 61 K 31/47 A 61 K 9/08
A	EUR. J. RESPIR. DIS., vol. 69, suppl. 147, 1986, pages 120-131; R.M. AUTY: "The clinical development of a new agent for the treatment of airway inflammation, nedocromil sodium (Tilade)" * Tableau 3 * ---	1-7	
P,X	J. ALLERGY CLIN. IMMUNOL., vol. 79, no. 1, 19-25 février 1987, page 186, abrégé 247: H.J. SCHWARTZ et al.: "Efficacy of nedocromil sodium (MS) 1% nasal solution in the treatment of ragweed seasonal allergic rhinitis (SAR)" * En entier * ---	1-3	
P,X	J. ALLERGY CLIN. IMMUNO., vol. 80, no. 2, août 1987, pages 218-222; O.J. CORRADO et al.: "The effect of nedocromil sodium on nasal provocation with allergen" * En entier * ---	1-3	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) A 61 K.
P,X	J. ALLERGY CLIN. IMMUNOL., vol. 81, no. 3, mars 1988, pages 570-574; J. RUHNO et al.: "Intranasal nedocromil sodium in the treatment of ragweed-allergic rhinitis" * En entier * ---	1-3	

Date d'achèvement de la recherche

26-11-1991

Examineur

GOETZ G.

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

T : 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

ABSENCE D'UNITE D'INVENTION

La présente demande ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir

1. Revendications :
2. Revendications :
3. Revendications :
4. Revendications :

Le présent rapport de recherche a été établi de façon complète pour les parties de la demande qui se rapportent à l'invention ou pluralité d'inventions mentionnée dans les revendications:

ETENDUE DE LA RECHERCHE

Compte tenu des documents considérés comme pertinents, le présent rapport de recherche a été établi de façon complète pour les parties de la demande qui se rapportent à l'invention ou pluralité d'inventions mentionnée en premier lieu dans les revendications, à savoir les revendications :
Les éléments figurant dans les

1. Revendications :
2. Revendications :
3. Revendications :
4. Revendications :

n'ont pas été pris en considération que dans le cadre de la recherche relative aux caractéristiques de l'invention ou de la pluralité d'inventions mentionnée en premier lieu dans les revendications



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 Page 2

BE 9000682
BO 2770

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)
P,X	INVEST OPHTALMOL VISUAL SCI., vol. 29, 1-6 mai 1988, page 229; A. STOCKWELL et al.: "Double blind group comparative trial of 2% nedrocromil sodium eye drops with placebo eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis" ---	1-3	
P,X	BR. J. CLIN. PHARMAC., vol. 24, October 1987, pages 493-501; M.G. NEALE et al.: "The pharmacokinetics of nedrocromil sodium, a new drug for the treatment of reversible obstructive airways disease, in human volunteers and patients with reversible obstructive airways disease" * En entier * -----	1-3	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		26-11-1991	GOETZ G.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>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</p> <p>T : 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</p>			