



N° 897.227

Classif. Internat.:

A61K

Mis en lecture le:

06-01-1984

LE Ministre des Affaires Économiques,

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

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 6 juillet 1983 à 11 h. 00

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : SANDOZ S.A.
Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle (Suisse)

élisant domicile chez Sandoz S.A., chaussée de Haecht 226
1030 Bruxelles,

T.40-D
un brevet d'invention pour: Traitement des troubles allergiques,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 13 juillet 1982, n° 8220235 au nom de Central Laboratory of the Blood Donor Service of the Swiss Red Cross dont elle est l'ayant cause.

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'interessé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 6 janvier 1984
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé a l'appui d'une demande
de

BREVET D'INVENTION

formée par

SANDOZ S.A.

pour

Traitemenent des troubles allergiques

Invention de: Alfred Hässig et Urs Nydegger

Revendication de la priorité de la demande de
brevet déposée en Grande Bretagne le 13 juillet
1982 sous le n° 8220235 au nom de Central
Laboratory of the Blood Donor Service of the
Swiss Red Cross

Case: 118-5814

La présente invention a pour objet
le traitement des troubles allergiques dans
lesquels interviennent les IgE.

5 L'IgE (immunoglobuline E) est une forme
d'immunoglobuline dont on a montré qu'elle inter-
vient dans la réponse des individus allergiques
à un allergène auquel ils sont sensibilisés. De telles
réactions allergiques peuvent être systémiques,
10 comme le choc anaphylactique ou allergie multiple, ou
spécifique à un organe. Les types spécifiques de
réactions allergiques sont d'ordre respiratoire
(asthme et rhinite allergiques, etc.); dermique
(dermatite allergique, urticaires, etc.); gastro-
15 intestinal, oculaire et autres.

On sait que des injections intramusculaires
de gammaglobulines sont utilisées dans le traitement des
troubles allergiques, en particulier dans le traitement
des allergies respiratoires chez les enfants. Toutefois,
20 des études comparatives ont révélé qu'un tel tra-
tement était inefficace, c'est-à-dire que les résultats

obtenus ne représentaient pas une amélioration significative par rapport à ceux obtenus avec un placebo.

On a à présent trouvé de façon surprenante que les troubles allergiques peuvent être traités efficacement par l'administration d'immunoglobuline par voie intraveineuse.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'immunoglobuline (IgG) intacte et polyvalente sous une forme injectable par voie intraveineuse, pour le traitement des troubles allergiques faisant intervenir les IgE.

De préférence, l'immunoglobuline est utilisée pour le traitement des troubles respiratoires allergiques, par exemple l'asthme allergique et la rhinite allergique (rhume des foins) en particulier l'allergie respiratoire secondaire à une maladie infectieuse, par exemple la bronchite allergique due à une infection bronchique. Le traitement peut être soit de nature thérapeutique, soit prophylactique, c'est-à-dire qu'il peut apporter une amélioration dans le cas d'une attaque allergique aiguë, ou il peut empêcher le déclenchement d'attaques aiguës chez les patients allergiques de façon chronique.

Par Ig intacte et polyvalente, on entend une Ig qui n'a pas été fractionnée (par exemple avec des concentrations élevées de pepsine) et qui conserve l'intégrité fonctionnelle et structurelle des anticorps IgG 7S. Cette Ig est obtenue de préférence à partir de fractions de sérum sanguin par une cryoprécipitation modifiée par l'alcool, avec une légère

acidification à pH 4. Un produit approprié est l'immunoglobuline SRK préparée par la Croix Rouge Suisse et vendue par SANDOZ S.A. sous le nom de Sandoglobuline®. Les caractéristiques *in vitro* de ce produit ont été publiées par J. Römer et coll. dans "Characterization of Various Immunoglobulin Preparations for Intravenous Application. I. Protein Composition and Antibody Content and Characterization of Various Immunoglobulin Preparations for Intravenous Application. II. Complement Activation and Binding to Staphylococcus Protein A. "(*Vox Sanguinis* Vol. 42, No.2 pp. 62-73 et 74-80), 1982.

Pour son utilisation en thérapeutique, l'Ig sera administrée par perfusion intraveineuse sous forme d'une solution à 2-6%, de préférence sous forme d'une solution à 3% dans du sérum physiologique stérile. Le débit approprié pour la perfusion d'une solution à 3% est, par exemple, de 10 à 20 gouttes/minute pendant les 15 premières minutes, de 20 à 30 gouttes/minute pendant les 15 minutes suivantes et de 40 à 50 gouttes/minute par la suite.

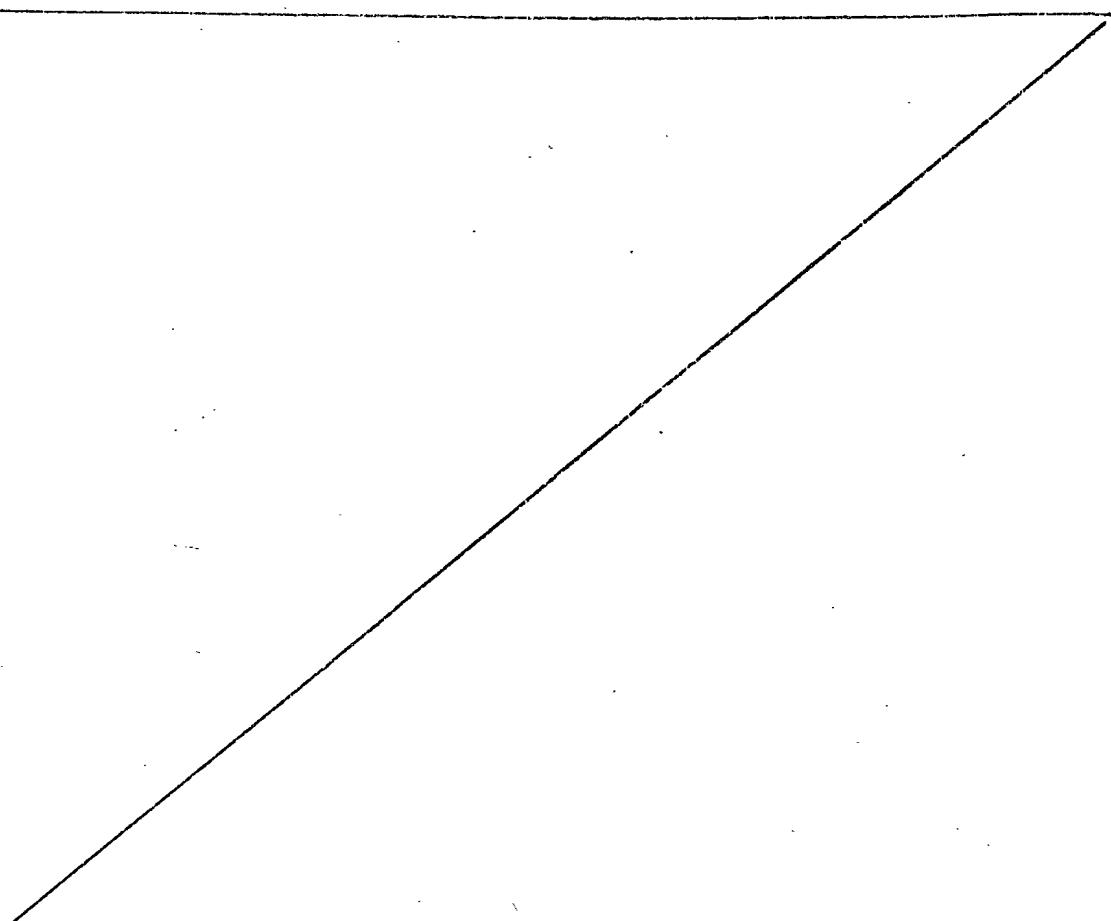
Pour un effet optimal, l'Ig est administrée par perfusion intraveineuse, de préférence au rythme de 2 à 5 perfusions par semaine, préféablement plusieurs jours de suite. La dose totale donnée par traitement est de préférence comprise entre 0,05 et 2 g/kg, plus préféablement entre 0,2 et 0,5 g/kg. La quantité d'Ig administrée à chaque perfusion ne doit pas de préférence dépasser environ 10 g, plus préféablement environ 6g.

Chaque traitement peut être répété à

intervalles de 3 semaines ou plus si nécessaire. Par exemple, un patient sensible au rhume des foins provoqué par le pollen peut être soumis à un traitement prophylactique annuel, au début de la saison du pollen. Pour les troubles 5 allergiques non locaux, tels que l'allergie multiple ou l'asthme allergique, l'efficacité du traitement peut être contrôlée en mesurant les taux d'IgE dans le sang, car des taux élevés d'IgE sont associés à de tels troubles allergiques.

10 Aucun effet secondaire préjudiciable n'a été observé à la suite d'un traitement d'Ig par voie intraveineuse. Le traitement s'est révélé être particulièrement efficace chez les enfant âgés de moins de 14 ans.

15 Les exemples suivants illustrent l'intervention:



EXEMPLE 1

Traitement de la rhinite allergique (rhume des foins)

Une femme de 36 ans souffrant de rhinite allergique chronique a reçu 2 perfusions intraveineuses de 6 g d'Ig intacte (Sandoglobuline R), injectable par voie intraveineuse, équivalent à un total de 0,2 g/kg. On a constaté chez cette patiente une forte diminution des symptômes pendant 2 à 4 semaines.

EXEMPLE 2

10 Traitement de l'allergie multiple

Un homme de 60 ans souffrant du syndrome de l'allergie multiple a reçu 5 perfusions de 6 g de Sandoglobulin, soit au total 0,43 g/kg. Le contrôle du taux d'IgE dans le sang a révélé qu'après le traitement la concentration d'IgE était tombée à la moitié de son niveau d'origine; l'état du patient s'était nettement amélioré.

EXEMPLE 3

Traitement de l'asthme bronchique

20 On avait diagnostiqué une bronchite asthmatoforme et une broncho-pneumonie chez une petite fille de 3 ans qui souffrait de toux depuis 2 mois. Lors de son admission à l'hôpital, l'enfant présentait les signes physiques d'une complication pulmonaire et les rayons X ont montré la présence d'infiltrets éparpillés. Les examens de laboratoires ont indiqué que le taux d'IgE était légèrement élevé et le test R.A.S.T. (spécifique pour les IgE) avec des cellules épidermiques d'animaux et de l'albumine de poulet était positif.

25 30 Lors d'une hospitalisation ultérieure, le taux d'IgE avait encore augmenté et l'enfant souffrait d'attaques

asthmatiques.

Alors que les stéroïdes topiques et la thérapie habituelle se révélaient être généralement impuissants, le traitement se composant de 5 perfusions de 0,4 g/kg de Sandoglobuline a provoqué une régression significative de l'asthme accompagnée d'une diminution des attaques allergiques.

REVENDICATIONS

1. L'utilisation d'immunoglobuline intacte, polyvalente et injectable par voie intraveineuse, pour le traitement des troubles allergiques.
2. L'utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le trouble allergique est un trouble allergique respiratoire.
3. L'utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que le trouble allergique est une bronchite allergique secondaire à une maladie infectieuse.
4. L'utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'immunoglobuline intacte et polyvalente est obtenue à partir de fractions de sérum sanguin par une cryoprécipitation modifiée par l'alcool, avec une légère acidification à pH 4.
5. L'utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'immunoglobuline est administrée de 2 à 5 fois par perfusions intraveineuses, la dose totale donnée à chaque traitement étant comprise entre 0,05 et 2 g/kg.
6. L'utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que la quantité d'immunoglobuline administrée par perfusion ne dépasse pas environ 6 g.
7. Produits et procédés en substance comme ci-dessus décrit avec référence aux exemples cités.

28 juin 1983
SANDOZ S.A.

W. Bellini 14 Me 83