



NUMERO DE PUBLICATION : 1004177A4

NUMERO DE DEPOT : 9200182

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 06 Octobre 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 21 Février 1992 à 15h50
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : FISIONS AG
alte Steinhauserstrasse 35, Postfach 5047, CH-6330 CHAM(SUISSE)

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 DE STEROÏDE.

Priorité(s) 23.02.91 GB GBA 9103824

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 06 Octobre 1992
PAR DELEGATION SPECIALE :

G. DE CUYPERE
Secrétaire d'administration

Compositions de stéroïde.

La présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques, en particulier des compositions en suspension aqueuse contenant du tiprédane.

Le brevet USA n° 4 361 559 mentionne un grand nombre de 3-cétoandrostènes qui sont décrits comme ayant une utile activité anti-inflammatoire, notamment une activité utile dans le traitement topique de l'allergie et de l'asthme. Ce brevet décrit spécifiquement aussi la (11 β ,17 α)-17-(éthylthio)-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-17-(méthylthio)-androsta-1,4-diène-3-one connue sous le nom générique INN de tiprédane.

La Demanderesse a découvert à présent que le tiprédane a une utile activité anti-inflammatoire lorsqu'il est administré dans le nez.

Le véhicule spécialement préféré pour administrer un médicament dans le nez est l'eau, parce qu'elle est de nature à procurer la biodisponibilité maximum. Toutefois, le tiprédane a une solubilité dans l'eau inférieure à 0,002 mg par ml à la température ambiante. Bien qu'il soit possible d'augmenter la solubilité dans l'eau en utilisant des cosolvants ou agents solubilisants, ces cosolvants et agents provoquent souvent des picotements dans le nez et/ou entrent en interaction avec le constituant actif. Les tentatives d'augmenter la solubilité du tiprédane en milieu

aqueux en utilisant des dérivés de la β -cyclodextrine sont restées sans succès aussi.

Le tiprédane a une solubilité relativement médiocre en milieu huileux, ce qui empêche la préparation
5 de compositions en émulsion satisfaisantes.

En général, les compositions en poudre de médicaments non solubles dans l'eau pour l'administration dans le nez ne sont pas préférées du fait que le médicament est présenté dans le nez sous une forme qui n'est pas de
10 nature à être aisément biodisponible.

Les compositions en poudre entraînées par un propulseur ne conviennent pas pour le tiprédane du fait que les compositions propulsées par les CFC ne sont pas satisfaisantes du point de vue environnemental et que les
15 propulseurs HFC sont difficiles à présenter en composition.

La Demanderesse a découvert à présent avec surprise qu'il est possible de présenter le tiprédane à l'état de suspension aqueuse et de combattre les affections inflammatoires du nez.

20 L'invention a pour objet une composition en suspension aqueuse contenant du tiprédane comme constituant actif.

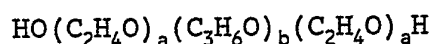
La composition conforme à l'invention offre l'avantage d'être plus efficace, d'avoir un effet plus
25 durable, d'exercer des effets secondaires moins nombreux ou moins graves ou d'offrir d'autres propriétés avantageuses, par comparaison avec des compositions comparables d'autres composés ou avec d'autres compositions connues du constituant actif. De surcroît, la stabilité du constituant
30 actif peut être augmentée dans la composition de l'invention, ce qui est surprenant en raison de la tendance connue du constituant actif à s'oxyder.

Le constituant actif est de préférence présent dans la composition en une concentration de 0,005% à 1,5%
35 p/p, plus avantageusement de 0,01 à 1,0% et spécialement de 0,2 à 0,4% p/p.

La composition contiendra en règle générale un tensioactif. Bien que les tensioactifs ioniques tels que le laurylsulfate de sodium puissent être utilisés, la Demanderesse préfère que le tensioactif soit non ionique.

5 Des tensioactifs non ioniques qui peuvent être cités sont notamment les esters de glycols et du glycérol, les acétoglycérides, les esters de macrogol, les éthers de macrogol et les esters de sorbitan. La Demanderesse a découvert que les copolymères séquencés polyoxyéthylène-

10 polyoxypropylène, appelés poloxamères, de la formule générale :



où a est de 2 à 130 et b est de 15 à 67 donnent des compositions particulièrement stables.

15 La Demanderesse préfère les poloxamères qui ont un poids moléculaire moyen entre 4000 et 20 000, plus particulièrement entre 6000 et 15 000. Un poloxamère particulièrement préféré qui peut être cité est celui appelé poloxamère 188 (poloxalkol) dans lequel a dans la formule

20 générale a une valeur moyenne de 75 et b une valeur moyenne de 30. Il a un poids moléculaire d'environ 8350.

La concentration du tensioactif dans la composition dépend entre autres du tensioactif utilisé en particulier, mais sera généralement de 0,05% à 10% p/p, de

25 préférence de 0,05% à 5% p/p et spécialement de 0,05% à 0,5% p/p. La Demanderesse a découvert que l'utilisation de ces faibles concentrations de tensioactif, par exemple d'environ 0,1% p/p, donne des compositions particulièrement stables qui manifestent une résistance améliorée à l'oxydation.

30 Si la chose est souhaitée, la composition peut contenir une proportion efficace d'un agent de conservation ou de stérilisation pharmaceutiquement acceptable. Des agents de conservation appropriés sont notamment les composés d'ammonium quaternaire pharmaceutiquement

acceptables. Les agents de conservation préférés parmi les composés d'ammonium quaternaire sont les chlorures d'alcoylbenzyltriméthylammonium et leurs mélanges, par exemple celui portant le nom générique de "chlorure de benzalkonium".

L'agent de conservation peut être utilisé en une concentration d'environ 0,005 à 0,10%, de préférence de 0,005% à 0,05%, par exemple d'environ 0,01% p/p.

La composition contiendra généralement aussi un agent thixotrope pseudoplastique modificateur de la viscosité. Des agents thixotropes modificateurs de la viscosité appropriés qui peuvent être utilisés sont notamment les polymères carboxy-vinyls, les alginates, la cellulose et ses dérivés, par exemple l'hydroxypropyl-méthylcellulose, et la cellulose dispersable, qui est un mélange de cellulose microcristalline et de carboxyméthyl-cellulose commercialisé sous le nom d'Avicel RC-591.

Lorsqu'il est présent, l'agent thixotrope modificateur de la viscosité aura une concentration à laquelle la viscosité résultante de la composition convient pour l'application envisagée. La viscosité de la composition peut être modifiée entre des limites relativement larges (typiquement entre 0,5 et 5,0% p/p), mais en général, elle doit être relativement basse aux grandes vitesses de cisaillement (pour permettre la distribution, par exemple en spray au sortir d'une pompe nasale classique) et relativement élevée aux petites vitesses de cisaillement.

La Demanderesse préfère que la composition conforme à l'invention soit isotonique avec la muqueuse du nez. La composition peut donc contenir un agent d'ajustement de la tonicité, par exemple du glycérol, en une concentration d'environ 0,1% à 2,0%, plus avantageusement de 0,5% à 1,0% p/p.

La composition peut contenir, en outre, des excipients classiques, par exemple des électrolytes. Un électrolyte particulièrement préféré est le chlorure de

sodium. Le chlorure de sodium est utile comme agent flocculant et peut aussi modifier la tonicité de la composition.

En général, la proportion et la concentration
5 d'ensemble des excipients peuvent être modifiées entre des limites relativement larges, à la condition que la solution résultante soit stable et non irritante lorsqu'elle est appliquée sur les tissus du nez.

Suivant un aspect particulièrement préféré,
10 l'invention a pour objet une composition aqueuse comprenant :

- a) 0,1 à 1,25% p/p de tiprédane comme constituant actif,
- b) 0,05 à 10% p/p d'un tensioactif non ionique,
- 15 c) 0,5 à 5% p/p d'un agent thixotrope modificateur de la viscosité, et
- d) 0,1 à 2,0% p/p d'un agent d'ajustement de la tonicité.

La composition de l'invention peut être préparée,
20 par exemple, en dispersant le constituant actif à l'aide du tensioactif comme agent mouillant et en dispersant ou dissolvant l'agent thixotrope modificateur de la viscosité (s'il est ajouté) et les autres excipients (s'ils sont ajoutés) dans de l'eau fraîchement distillée, en ajoutant
25 à cette solution une solution aqueuse de l'agent de conservation (s'il est utilisé), en portant la solution au volume souhaité avec de l'eau distillée et en agitant. La composition est de préférence préparée dans des conditions aseptiques.

30 Suivant un autre aspect, l'invention a pour objet un procédé de traitement des affections du nez, où les conditions allergiques ou réactions d'immunité ont une contribution, lequel procédé comprend l'administration d'une composition conforme à l'invention à un patient souffrant
35 d'une telle affection ou susceptible d'en souffrir.

La dose administrée varie évidemment avec

l'affection à traiter et sa gravité. Néanmoins, en général, une dose d'environ 400 μ g est indiquée. La dose peut être administrée jusqu'à 4 fois dans chaque narine à chaque prise et 1 à 4 fois par jour. La Demanderesse préfère que la

5 composition soit administrée 1 ou 2 fois par jour.

Des affections du nez qui peuvent être traitées par le procédé de l'invention sont notamment la rhinite saisonnière, par exemple le rhume des foins, la rhinite chronique, les polypes du nez et les manifestations

10 allergiques du nasopharynx.

L'invention est illustrée sans être limitée par l'exemple suivant.

EXEMPLE.-

Constituants.

15	Constituant actif	0,308% p/p (équivalent à 400 μ g par actionnement)
	Poloxamère 188	0,100
	Chlorure de sodium Ph. Ew/USP	0,584
	Glycérol	1,000
20	Chlorure de benzalkonium ¹	0,010
	Avicel RC-591	2,000
	Eau purifiée Ph. Ew/BP/USD pour faire	100,00

¹ ajouté à l'état de solution à 50% p/v.

La composition s'est révélée chimiquement et

25 physiquement stable lors de l'utilisation d'un véhicule identique contenant du tiprédane aux concentrations suivantes :

	0,0096% p/p	(équivalent à 12,5 µg par actionnement)
	0,0192% p/p	(équivalent à 25 µg par actionnement)
	0,0385% p/p	(équivalent à 50 µg par actionnement)
	0,0770% p/p	(équivalent à 100 µg par actionnement)
5	0,1540% p/p	(équivalent à 200 µg par actionnement)
	0,692% p/p	(équivalent à 800 µg par actionnement)
	1,231% p/p	(équivalent à 1600 µg par actionnement)

Technique de fabrication.

Le tiprédane est dispersé dans une solution aqueuse du poloxamère 188, du glycérol, du chlorure de sodium et du chlorure de benzalkonium. Celle-ci est ajoutée à une dispersion de cellulose microcristalline incorporée à de l'eau et mélangée jusqu'à homogénéité. La suspension est portée au poids avec un supplément d'eau avant le conditionnement en flacons.

Le tiprédane est de préférence le produit micronisé ayant une granulométrie moyenne de 5 µm, le tiprédane ayant une granulométrie > 10 µm pour un maximum de 20% en poids.

Si nécessaire, le pH de la suspension aqueuse peut être ajusté par addition d'un acide ou d'une base, suivant les besoins, pour arriver à un pH entre 4,5 et 7,5.

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

1.- Composition en suspension aqueuse, caractérisée en ce qu'elle contient du tiprédane comme
5 constituant actif.

2.- Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient un tensioactif.

3.- Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que le tensioactif est un tensioactif non
10 ionique.

4.- Composition suivant la revendication 2 ou 3, caractérisée en ce que le tensioactif est un poloxamère.

5.- Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle
15 comprend un agent de conservation pharmaceutiquement acceptable.

6.- Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle
comprend un agent thixotrope modificateur de la viscosité.

20 7.- Composition suivant la revendication 6, caractérisée en ce que l'agent modificateur de la viscosité est la cellulose ou un dérivé de celle-ci.

8.- Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est
25 isotonique avec la muqueuse du nez.

9.- Composition en suspension aqueuse, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- a) 0,1 à 1,25% p/p de tiprédane comme constituant actif,
30 b) 0,05 à 10% p/p d'un tensioactif non ionique,
c) 0,5 à 5% p/p d'un agent thixotrope modificateur de la viscosité, et
d) 0,1 à 2,0% p/p d'un agent d'ajustement de la tonicité.

35 10.- Utilisation du tiprédane dans la fabrication d'un médicament pour le traitement des affections du nez

dans lesquelles les réactions d'allergie ou d'immunité ont une contribution.



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 9200182
BO 3454

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	US-A-4 868 170 (SQUIBB) * Revendications; colonne 1, lignes 50-51 * ---	1-10	A 61 K 31/565 A 61 K 9/00 A 61 K 47/10
D,A	EP-A-0 073 026 (SQUIBB) * Revendications 1,18-23; page 5, lignes 1-27 * ---	1-10	
A	EP-A-0 246 652 (SYNTEX) * Revendications * ---	1-10	
P,A	WO-A-9 111 173 (FISONS) * Revendications; page 7, lignes 19-21,24-25; page 8, lignes 1-4,9-15; page 10, exemple 2 * -----	1-10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			A 61 K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
09-06-1992		SCARPONI U.	
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

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

BE 9200182
B0 3454

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 12/06/92

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
US-A- 4868170	19-09-89	Aucun	

EP-A- 0073026	02-03-83	US-A- 4361559	30-11-82
		AU-B- 564228	06-08-87
		AU-A- 8631882	24-02-83
		CA-A- 1213270	28-10-86
		JP-B- 3005400	25-01-91
		JP-A- 58041900	11-03-83
		SU-A- 1189353	30-10-85

EP-A- 0246652	25-11-87	US-A- 4782047	01-11-88
		AU-B- 609718	09-05-91
		AU-A- 7327387	26-11-87
		JP-A- 62283927	09-12-87
		US-A- 4983595	08-01-91

WO-A- 9111173	08-08-91	Aucun	
