



## (12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38255 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/195; A61P 27/16; A61P 11/12; A61P 11/10**
- (43) Date de publication : **30.11.2016**
- 
- (21) N° Dépôt : **38255**
- (22) Date de Dépôt : **19.12.2013**
- (30) Données de Priorité : **19.12.2012 ES P201201252**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale  
**PCT/ES2013/070904 09.07.2015**
- (71) Demandeur(s) : **ITF RESEARCH PHARMA, S.L.U., San Rafael, 3 Polígono Industrial Alcobendas E-28108 Alcobendas - Madrid (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **PÉREZ HERNANDO, Elena ; RAMÍREZ UÑA, Silvia Jezabel**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
- 
- (54) Titre : **PRÉPARATIONS LIQUIDES DE CARBOCISTÉINE À PROPRIÉTÉS AMÉLIORÉES**
- (57) Abrégé : Formules liquides de carbocistéine présentant une stabilité et des qualités organoleptiques améliorées.

ABRÉGÉ

Formulations liquides de carbocistéine ayant une stabilité et des qualités organoleptiques améliorées.

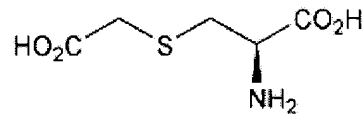
9

FORMULATIONS LIQUIDES DE CARBOCISTÉINE À PROPRIÉTÉS  
AMÉLIORÉES

La présente invention concerne des formulations liquides de carbocistéine ayant une stabilité et des qualités organoleptiques améliorées.

ÉTAT DE LA TECHNIQUE

La carbocistéine, également connue sous le nom de S-carboxyméthyl)-L-cistéine ou de 3[(carboxyméthyl)thio]alanine, est un médicament mucolytique et expectorant, indiqué pour le traitement de maladies des voies respiratoires, caractérisées par la production de mucosités excessives et visqueuses.



La carbocistéine est administrée oralement sous forme solide ou liquide, par exemple en comprimés, capsules et sirops.

Les formulations liquides de carbocistéine sont préférées car elles sont généralement mieux acceptées par les patients, mais elles présentent l'inconvénient d'avoir des durées de conservation relativement courtes du fait de la baisse du titre de carbocistéine en dessous des spécifications, de l'apparition de produits de dégradation et de l'altération des propriétés organoleptiques, en particulier leur obscurcissement. Comme produits de dégradation de la carbocistéine en solution, on a identifié l'acide 4H-1,4-tiazin-3-one-5-carboxylique (dénommé ci-après DF 1247) et le S-carboxyméthyl-L-cistéin(±)sulfoxyde (dénommé ci-après DF 1860).

D'autre part, les formulations liquides de

carbocistéine sont généralement distribuées dans des conditionnements multidoses, ce qui rend nécessaire l'ajout d'au moins un agent conservateur à la formulation pour éviter la croissance de micro-organismes qui pourraient détériorer le produit et/ou être néfastes pour le consommateur.

#### RÉSUMÉ DE L'INVENTION

Il est donc nécessaire de disposer de formulations liquides de carbocistéine qui, pendant une période plus longue :

- maintiennent le titre de principe actif et des impuretés dans les limites des spécifications,
- ne présentent pas d'obscurcissement.

D'autre part, au cas où la formulation contiendrait un agent conservateur, il est nécessaire qu'elle reste stable en solution.

Les inventeurs de la présente invention ont trouvé qu'une sélection soigneuse des excipients et un strict maintien du pH dans certaines limites permettent d'obtenir des solutions aqueuses de carbocistéine qui remplissent ces objectifs.

D'une part, ils ont trouvé que, de façon surprenante, le maintien du pH entre 6,5 et 7,25, plus préférablement entre 6,8 et 7,0 permet un contrôle optimum de la stabilité de la formulation. En particulier, on obtient que la concentration de carbocistéine, de ses impuretés et de l'agent conservateur, s'il est présent dans la formulation, se maintienne dans les limites des spécifications. D'autre part, ils ont découvert que le fait de remplacer le sucre (la saccharose) par un édulcorant permettait d'éviter l'obscurcissement de la solution.

Par conséquent, un premier aspect de la présente invention concerne des formulations pharmaceutiques orales liquides qui contiennent de la carbocistéine conjuguée à au moins un système régulateur du pH et à au moins un édulcorant.

Un second aspect de la présente invention concerne l'utilisation de ces solutions de carbocistéine dans la prévention ou le traitement de maladies des voies respiratoires caractérisées par une sécrétion muqueuse excessive et visqueuse.

#### a. FIGURES

Figure 1 : Concentration de carbocistéine en fonction du temps dans des solutions maintenues à 25°C de température et 60 % d'humidité relative.

Figure 2 : Concentration de carbocistéine en fonction du temps dans des solutions à 30°C et 65 % d'HR.

Figure 3 : Concentration de carbocistéine en fonction du temps dans des solutions à 40°C et 75 % d'HR.

Figure 4 : Concentration du produit de dégradation DF-1247 en fonction du temps dans des solutions de carbocistéine maintenues à 25°C et 60 % d'HR.

Figure 5 : Concentration de DF-1247 en fonction du temps dans des solutions de carbocistéine à 30°C et 65 % d'HR.

Figure 6 : Concentration de DF-1247 en fonction du temps dans des solutions de carbocistéine à 40°C et 75 % d'HR.

#### DESCRIPTION DÉTAILLÉE

Les formulations liquides de la présente invention comprennent :

- de la carbocistéine ;
- au moins un agent régulateur de pH ;
- au moins un édulcorant ;
- au moins un solvant.

De préférence, les formulations de la présente invention contiennent en outre un agent conservateur.

Dans un mode de réalisation préféré, le solvant est de l'eau.

De préférence, le solvant est présent dans la formulation de l'invention dans une quantité d'au moins 70 % p/v. Dans un mode de réalisation particulier, la formulation comprend au moins 80 % p/v, de préférence, au moins 85 % p/v et plus préférablement, au moins 90 % p/v, de solvant.

Dans un mode de réalisation particulier, la formulation comprend 70-95 % p/v, de préférence, 85-95 % p/v, de solvant.

L'abréviation "p/v" désigne un poids/volume ou une masse/volume (m/v). La concentration de chaque composant indiquée en % en p/v désigne les grammes dudit composant dans 100 ml de solution finale.

La concentration de carbocistéine dans la solution peut être n'importe quelle concentration qui permet l'administration d'une dose efficace et non toxique au patient.

La limite inférieure de ladite concentration est déterminée par la quantité de médicament la plus faible qui est pratique pour préparer des solutions à administrer à un patient et peut être facilement déterminée par un homme du métier. La limite supérieure

est conditionnée par la concentration de précipitation du médicament.

De préférence, la concentration de carbocistéine est comprise entre 2,5 % et 12 % (p/v) ; plus préférablement encore entre 5 % et 10 % (p/v).

Le terme "agent régulateur de pH", également appelé "tampon", "buffer" ou "solution tampon" désigne le mélange en solution d'un acide faible et de sa base conjuguée, ou d'une base faible et de son acide conjugué, qui a la propriété de maintenir le pH d'une solution stable face à l'ajout de quantités relativement petites d'acides ou de bases forts. Ces types d'agents sont bien connus dans l'état de la technique.

L'agent régulateur de pH est choisi parmi tous les agents pharmaceutiquement acceptables connus de l'homme du métier.

Dans un mode de réalisation particulier, l'agent régulateur de pH est un tampon de phosphate. De préférence, c'est un sel de phosphate monobasique ou dibasique, par exemple, un phosphate sodique monobasique, un phosphate sodique dibasique, un phosphate potassique monobasique, un phosphate potassique dibasique ou des mélanges de ceux-ci.

Dans un mode de réalisation, l'agent régulateur de pH est présent dans la formulation dans une quantité suffisante pour maintenir le pH de la formulation entre 6,5 et 7,25, plus préférablement, entre 6,8 et 7,0.

Dans un mode de réalisation particulier, le système régulateur du pH est présent dans la formulation dans une concentration comprise entre 0,1 % et 0,5 % p/v, de préférence, entre 0,15 % et 0,25 % p/v, et plus préférablement encore de  $(0,2 \pm 5 \%)$  % p/v.

Dans un mode de réalisation préféré, le système

9

régulateur de pH est un tampon de phosphate dans une quantité non toxique et efficace pour maintenir le pH entre 6,5 et 7,25, plus préférablement, entre 6,8 et 7,0.

Plus préférablement, c'est un sel de phosphate bibasique, par exemple, du phosphate sodique dibasique, dans une concentration comprise entre 0,1 % et 0,5 % (p/v), de préférence, entre 0,15 % et 0,25 % (p/v), plus préférablement encore de  $(0,2 \pm 5 \%) \%$  (p/v).

Le terme "édulcorant" désigne les additifs qui sont utilisés aux fins de conférer un caractère sucré à des produits tels que des aliments ou médicaments. Dans la présente invention, il est possible d'utiliser des édulcorants naturels tout comme des édulcorants de synthèse et des édulcorants de basse intensité ou de haute intensité.

Dans un mode de réalisation particulier, l'édulcorant est un édulcorant de haute intensité (ou un édulcorant ayant une saveur intense) comme, par exemple, sucralose, acésulfame de potassium, thaumatine, aspartame, alitame, extrait de stévia, stévioides contenus dans l'extrait de stévia, saccharine, saccharine sodique, cyclamate de sodium, extrait de réglisse (glycyrrhizine), glycyrrhizines, périllartine, cyclamine, dulcine, néotame, extrait de baie du Nigéria, extrait de luohan guo et similaires.

L'édulcorant est de préférence un édulcorant ayant une saveur intense choisi dans le groupe constitué de l'aspartame, de la saccharine sodique, du cyclamate sodique, de l'acésulfame potassique et de leurs mélanges.

Dans un mode de réalisation davantage préféré, l'édulcorant à saveur intense est choisi parmi la saccharine sodique, le cyclamate sodique et leurs



mélanges dans une quantité efficace et non toxique.

Dans un mode de réalisation particulier, l'édulcorant est présent dans la formulation de l'invention dans une concentration comprise entre 0,03 % et 1,5 % p/v. De préférence, il est présent dans une concentration comprise entre 0,05 % et 1,0 % p/v, plus préférablement, entre 0,05 % et 0,7 % p/v.

Dans un mode de réalisation particulier, l'édulcorant est de la saccharine sodique. Dans un autre mode de réalisation particulier, l'édulcorant est du cyclamate sodique. Dans un mode de réalisation particulier, la formulation comprend un mélange de saccharine sodique et de cyclamate sodique.

De manière préférée, la saccharine sodique est utilisée dans une concentration comprise entre 0,05 % et 0,3 % p/v, plus préférablement, entre 0,07 % et 0,3 % (p/v), plus préférablement encore entre 0,07 % et 0,1 % (p/v). De préférence, le cyclamate sodique est employé dans une concentration comprise entre 0,1 % et 1,0 % p/v, plus préférablement, entre 0,1 % et 0,5 % (p/v), plus préférablement encore, entre 0,3 % et 0,5 % (p/v).

Dans un mode de réalisation particulièrement préféré, la formulation comprend au moins un agent conservateur. De préférence, les formulations contiennent un agent conservateur choisi parmi le p-hydroxybenzoate de méthyle (méthylparabène) et ses sels, le p-hydroxybenzoate de propyle (propylparabène) et ses sels (par exemple, le sel sodique), et leurs mélanges dans une quantité non toxique et efficace pour assurer la stabilité et éviter la contamination de la solution.

Dans un mode de réalisation particulier, la formulation comprend au moins un agent conservateur dans une concentration comprise entre 0,05 % et 0,35 % p/v, de préférence, entre 0,1 % et 0,3 % p/v, de préférence

encore entre 0,15 % et 0,3 % p/v.

Plus préférablement, le conservateur est du méthylparabène ou l'un de ses sels dans une concentration comprise entre 0,1 % et 0,3 % (p/v), de façon davantage préférée encore, entre 0,15 % et 0,3 % (p/v).

Les formulations liquides de la présente invention peuvent contenir en outre d'autres excipients pharmaceutiquement acceptables, par exemple, des agents aromatisants, des colorants et régulateurs de la viscosité (agents de viscosité).

Dans un mode de réalisation particulier, la formulation de l'invention comprend :

- de la carbocistéine dans une concentration comprise entre 2,5 et 12 % p/v ;
- au moins un agent régulateur de pH dans une quantité efficace pour maintenir le pH de la formulation entre 6,5 et 7,25 ;
- au moins un édulcorant à saveur intense dans une concentration comprise entre 0,03 % et 1,5 % p/v ;
- au moins un solvant dans une quantité suffisante pour compléter la formulation.

De préférence, la formulation comprend en outre un agent conservateur dans une concentration comprise entre 0,05 % et 0,35 % p/v.

De préférence, l'agent régulateur de pH est un tampon de phosphate, de préférence encore, un sel de phosphate dibasique, comme par exemple, un phosphate sodique bibasique.

De préférence, l'édulcorant est de la saccharine sodique, du cyclamate sodique ou un mélange de ceux-ci.

De préférence, le solvant est de l'eau.

De préférence, le conservateur est un sel de méthylparabène, par exemple, le sel sodique de parabène.

Dans un mode de réalisation particulier, la formulation de l'invention comprend :

- de la carbocistéine dans une concentration comprise entre 2,5 % et 12 % p/v ;
- un sel de phosphate bibasique dans une concentration comprise entre 0,1 % et 0,5 % ;
- un mélange de saccharine sodique dans une concentration comprise entre 0,07 % et 0,3 % p/v et de cyclamate sodique dans une concentration comprise entre 0,1 % et 0,5 % ;
- de l'eau dans une quantité suffisante pour compléter la formulation.

De préférence, la formulation comprend en outre le sel sodique de méthylparabène dans une concentration comprise entre 0,1 % et 0,3 % p/v.

Les excipients ainsi que le principe actif utilisés dans ces formulations sont connus et peuvent être obtenus de sources commerciales.

Les formulations liquides de la présente invention peuvent être préparées en utilisant n'importe laquelle des techniques connues d'un homme du métier.

Par exemple, ajouter de l'eau à un réacteur jusqu'à obtention d'une partie du volume final, ajouter une base et agiter jusqu'à dissolution complète. Incorporer ensuite un à un les autres composants de la formulation : carbocistéine, agent régulateur du pH, édulcorant(s) et, éventuellement, les autres ingrédients en agitant jusqu'à dissolution complète de

9

chacun d'eux avant d'incorporer le suivant.

Au cas où il serait nécessaire d'ajouter un agent de viscosité, il peut être dispersé au préalable dans de l'eau dans un réacteur auxiliaire jusqu'à obtenir une dispersion homogène et translucide et être incorporé au réacteur principal sous agitation.

Pour finir, homogénéiser la solution obtenue et vérifier le pH. Au cas où il se trouverait en dehors de la plage de  $6,8 \pm 0,2$ , l'ajuster avec des solutions acides ou basiques, selon le cas. En dernier lieu, ajuster le volume final de la solution.

Dans un autre aspect, l'invention a trait à l'utilisation de la formulation de l'invention pour la préparation d'un médicament, de préférence, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et/ou le traitement de maladies des voies respiratoires caractérisées par la production de mucosités excessives et/ou visqueuses (épaisses).

Dans un autre aspect, l'invention a trait à la formulation de l'invention pour son utilisation comme médicament.

Un mode de réalisation particulier concerne la formulation de l'invention pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de maladies des voies respiratoires caractérisées par la production de mucosités excessives et/ou visqueuses.

Dans un autre aspect, l'invention concerne une méthode pour la prévention et/ou le traitement de maladies des voies respiratoires caractérisées par la production de mucosités excessives et/ou visqueuses, qui comprend l'administration de la formulation de l'invention.

9

Dans un mode de réalisation particulier, les maladies des voies respiratoires caractérisées par la production de mucosités excessives et visqueuses sont choisies parmi le rhume, la grippe, la sinusite, la rhinopharyngite, l'otite, la maladie pulmonaire obstructive chronique, la bronchite aiguë, sous-aiguë et chronique, la bronchite asthmatiforme, la bronchite du fumeur, l'emphysème, l'atélectasie, la bronchectasie, la pneumoconiose, la fibrose kystique et la régénération post-pneumonique.

#### EXEMPLES

L'invention est illustrée par les exemples suivants non limitatifs :

#### Exemple 1. Solution de carbocistéine à 5 %

	Concentration % (p/v)
Carbocistéine	5
Phosphate sodique dibasique	0,2
Saccharine sodique	0,08
Cyclamate sodique	0,5
Sel sodique de	
p-hydroxybenzoate de méthyle	0,17
Essence de framboise	0,07
Rouge ponceau	0,004
Hydroxyde sodique <sup>1</sup>	1,13
Acide citrique anhydre <sup>1</sup>	0,08
Natrosol HHX	0,3
Eau purifiée	qsp 100 ml

<sup>1</sup> La solution pourra contenir davantage d'hydroxyde sodique ou d'acide citrique pour ajuster le pH.

9

Exemple 2. Essais de stabilité de solutions de carbocistéine à 5 %

Pour déterminer la stabilité, on maintient des échantillons de solutions préparées selon la procédure décrite plus haut et dont la formule quali-quantitative est celle de l'exemple 1, appelés Z001 et Z002, dans différentes conditions atmosphériques.

Tous les 3 mois, on prélève des aliquotes de ces échantillons et on procède à l'identification et la quantification de carbocistéine et de DF 1247 par chromatographie liquide haute résolution en utilisant les conditions chromatographiques suivantes :

- Equipement : chromatographe en phase liquide Agilent 1100
- Colonne : C18
- Phase mobile :  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  à 90 % 0,025 M (pH=3,0) : acétonitrile à 10 %
- Débit phase mobile : 1,5 mL/min
- Température : 25°C
- Détecteur : absorption UV,  $\lambda=210$  nm / Réf. 360
- Volume d'injection : 20  $\mu\text{L}$
- Temps d'analyse : 30 minutes

Les résultats obtenus sont indiqués dans les tableaux 1 et 2 et sur les figures 1 à 6. On peut observer clairement que le titre de la carbocistéine et la concentration du produit de décomposition DF 1247 sont maintenus dans les limites des spécifications au moins pendant 9 mois.

En plus, on ne note pas d'obscurcissement des solutions, du moins pendant ce temps.

Tableau 1

Carbocistéine 40°C/75 % d'HR	Spécification : 4,5-5,5 g/100 mL				
	Temps (mois)				
	0	1	3	6	
Z001 (g/100 mL)	4,85	4,93	4,88	4,88	
Z002 (g/100 mL)	4,94	4,94	4,88	4,91	
30°C/65 % d'HR	Temps (mois)				
	0	1	3	6	9
	Z001 (g/100 mL)	4,85	4,96	4,94	4,89
Z002 (g/100 mL)	4,94	4,96	4,92	4,77	4,89
25°C/60 % d'HR	Temps (mois)				
	0	1	3	6	9
	Z001 (g/100 mL)	4,85	4,96	4,95	4,88
Z002 (g/100 mL)	4,94	4,95	4,95	4,89	4,95

Tableau 2

DF-1247 40°C/75 %	Spécification : $\leq 4,4$ %				
	Temps				
	0	1	3	6	
Z001 (%)	0,1	0,5	1,2	2,1	
Z002 (%)	0,1	0,5	1,3	2,1	
30°C/65 %	Temps				
	0	1	3	6	9
	Z001 (%)	0,1	0,2	0,4	0,9
Z002 (%)	0,1	0,2	0,4	0,9	1,3
25°C/60 %	Temps				
	0	1	3	6	9
	Z001 (%)	0,1	0,2	0,2	0,5
Z002 (%)	0,1	0,2	0,2	0,5	0,6

9

Exemple 3. Essais de stabilité de solutions commerciales de carbocistéine à 5 %

Dans cette étude, on a analysé deux formules commerciales de solution orale de carbocistéine à 5 %.

Formule A

Carbocistéine 50 mg/ml  
Saccharose  
Ethanol 3 % v/v  
Tartrazine (E-102)  
Parahydroxybenzoate de méthyle (E-218)  
Parahydroxybenzoate de propyle (E-216)  
Propylèneglycol  
Arôme de vanille  
Eau purifiée

Formule V

Carbocistéine 50 mg/ml  
Saccharose 300 mg/ml  
Parahydroxybenzoate de méthyle, sel de sodium  
1,8 mg/ml  
Parahydroxybenzoate de propyle, sel de sodium  
0,4 mg/ml  
Saccharine sodique  
Arôme de caramel  
Colorant caramel  
Hydroxyde sodique pour ajustement de pH,  
Eau purifiée

On a réalisé les analyses suivantes :

- Aspect
- pH
- Titre de carbocistéine
- % d'impureté DF-1247

9



Les analyses sont réalisées au moment zéro et à un moment de stabilité de quatre mois des échantillons introduits dans les chambres aux conditions de 25°C/60 % d'HR et de 40°C/75 % d'HR. Les méthodes d'analyse utilisées sont les mêmes que celles décrites précédemment.

- Aspect

Formule commerciale	Moment zéro	Stabilité 4 mois 25°C/60 % d'HR	Stabilité 4 mois 40°C/75 % d'HR
A	Solution jaune avec légère odeur sucrée	Solution jaune avec odeur sucrée	Solution légèrement marron avec odeur sucrée
V	Solution légèrement marron avec odeur de caramel	Solution marron avec bonne odeur de caramel	Solution marron avec odeur de caramel

- pH

Formule commerciale	Moment zéro	Stabilité 4 mois 25°C/60 % d'HR	Stabilité 4 mois 40°C/75 % d'HR
A	5,91	5,85	5,73
V	5,93	5,82	5,47

- Titre de carbocistéine (g de carbocistéine/100 ml)

Formule commerciale	Moment zéro	Stabilité 4 mois 25°C/60 % d'HR	Stabilité 4 mois 40°C/75 % d'HR
A	4,81 (0,09)	4,69 (0,10)	4,21 (0,14)

V	4,89 (0,30)	4,76 (0,25)	4,40 (0,15)
---	-------------	-------------	-------------

Les valeurs entre parenthèses indiquent le coefficient de variation (%)

• % d'impureté DF-1247

Formule commerciale	Moment zéro	Stabilité 4 mois 25°C/60 % d'HR	Stabilité 4 mois 40°C/75 % d'HR
A	0,63 (0,24)	2,39 (0,01)	12,49 (0,12)
V	0,30 (1,54)	1,31 (0,85)	8,64 (0,13)

Les valeurs entre parenthèses indiquent le CV (%)

La formule A est celle qui présente des différences d'aspect majeures. Les solutions qui se trouvaient dans la chambre à 40°C/75 % d'HR sont de couleur marron, tandis que celles à 25°C/60 % d'HR restent jaunes comme au moment zéro.

Dans la solution commerciale V, la couleur marron au moment zéro et celle dans les conditions de 40°C/75 % d'HR et de 25°C/60 % d'HR sont similaires.

La diminution du pH se produit dans les deux formules et on l'observe dans les deux conditions analysées, même si elle est plus prononcée à 40°C/75 % d'HR.

Le titre de la carbocistéine diminue dans les deux formules et dans les deux conditions. A 25°C/60 % d'HR, dans la formule V, il se produit une diminution de 2,7 % et dans la A de 2,5 %. A 40°C/75 % d'HR, la plus grande diminution est observée dans la formule A avec

12,5 % et la V diminue de 10 %.

La formule A présente la plus grande augmentation de l'impureté DF-1247, tant à 25°C/60 % d'HR qu'à 40°C/75 % d'HR. Aucune des formulations ne répond aux spécifications à 40°C/75 % d'HR.

9

## REVENDEICATIONS

1. Formulations liquides de carbocistéine qui comprennent :

- de la carbocistéine ;
- au moins un agent régulateur de pH ;
- au moins un édulcorant ;
- au moins un solvant.

2. Formulations selon la revendication 1, caractérisées en ce que le solvant est de l'eau.

3. Formulations selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que la concentration de carbocistéine est comprise entre 2,5 % et 12 % p/v.

4. Formulations selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que l'agent régulateur de pH est un tampon de phosphate.

5. Formulations selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que l'agent régulateur de pH est un sel de phosphate monobasique ou bibasique.

6. Formulations selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que l'agent régulateur de pH est présent dans une quantité suffisante pour maintenir le pH de la formulation entre 6,5 et 7,25.

7. Formulations selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que l'agent régulateur de pH est présent dans une



concentration comprise entre 0,1 % et 0,5 % p/v.

8. Formulations selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que l'édulcorant est choisi dans le groupe constitué par l'aspartame, la saccharine sodique, le cyclamate sodique, l'acésulfame sodique et leurs mélanges.

9. Formulations selon la revendication 8, caractérisées en ce que l'édulcorant est choisi parmi la saccharine sodique, le cyclamate sodique et leurs mélanges.

10. Formulations selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que l'édulcorant est présent dans une concentration comprise entre 0,03 % et 1,5 % p/v.

11. Formulations selon la revendication 10, caractérisées en ce que l'édulcorant est un mélange de saccharine sodique dans une concentration comprise entre 0,05 % et 0,3 % p/v et de cyclamate sodique dans une concentration comprise entre 0,1 % et 1 %.

12. Formulations selon l'une quelconque des revendications précédentes qui comprennent éventuellement un agent conservateur.

13. Formulations selon la revendication 12, caractérisées en ce que l'agent conservateur est présent dans une concentration comprise entre 0,05 % et 0,35 % p/v.

14. Formulations selon la revendication 12 ou 13, caractérisées en ce que l'agent conservateur est choisi parmi le p-hydroxybenzoate de méthyle et ses sels, le



p-hydroxybenzoate de propyle et ses sels, et leurs mélanges.

15. Formulations selon la revendication 14, caractérisées en ce que l'agent conservateur est choisi parmi le p-hydroxybenzoate de méthyle et ses sels dans une concentration comprise entre 0,1 % et 0,3 % p/v.

16. Formulations selon l'une quelconque des revendications précédentes qui comprennent :

- de la carbocistéine dans une concentration comprise entre 2,5 et 12 % p/v ;
- au moins un agent régulateur de pH dans une quantité efficace pour maintenir le pH de la formulation entre 6,5 et 7,25 ;
- au moins un édulcorant dans une concentration comprise entre 0,05 et 1,5 % p/v ;
- au moins un solvant.

17. Formulations selon la revendication 16, comprenant en outre un agent conservateur dans une concentration comprise entre 0,05 % et 0,35 % p/v.

18. Formulations selon la revendication 16 qui comprennent :

- de la carbocistéine dans une concentration comprise entre 2,5 et 12 % p/v ;
- un sel de phosphate dibasique dans une concentration comprise entre 0,1 % et 0,5 % ;
- un mélange de saccharine sodique dans une concentration comprise entre 0,07 % et 0,3 % p/v et de cyclamate sodique dans une concentration comprise entre 0,1 % et 0,5 % ;
- de l'eau.

19. Formulations selon la revendication 18, comprenant en outre le sel sodique de méthylparabène dans une concentration comprise entre 0,1 % et 0,3 % p/v.

20. Utilisation des formulations selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 dans la préparation d'un médicament.

21. Utilisation des formulations selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 dans la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention de maladies des voies respiratoires caractérisées par la production de mucosités excessives et/ou visqueuses.

22. Utilisation selon la revendication 21, pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention du rhume, de la grippe, de la sinusite, de la rhinopharyngite, de l'otite, de la maladie pulmonaire obstructive chronique, de la bronchite aiguë, sous-aiguë et chronique, de la bronchite asthmatiforme, de la bronchite du fumeur, de l'emphysème, de l'atélectasie, de la bronchectasie, de la régénération post-pneumonique, de la pneumoconiose et de la fibrose kystique.

9

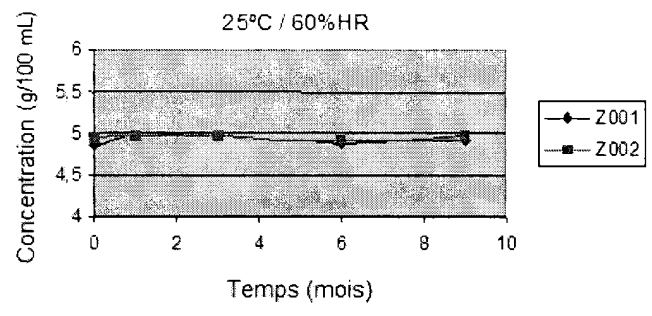


Fig. 1

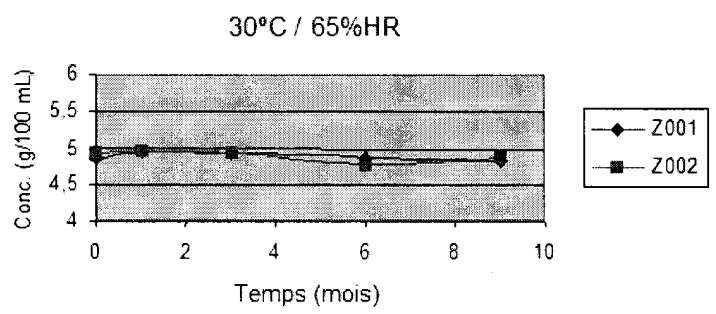


Fig. 2

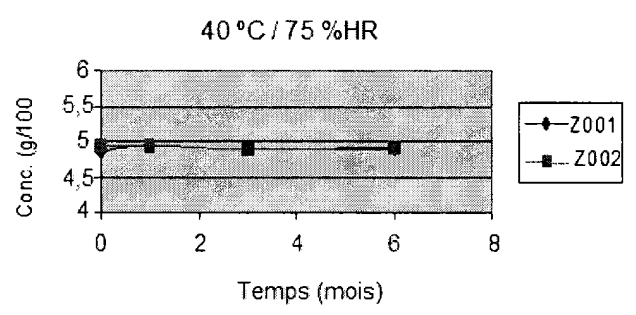


Fig. 3



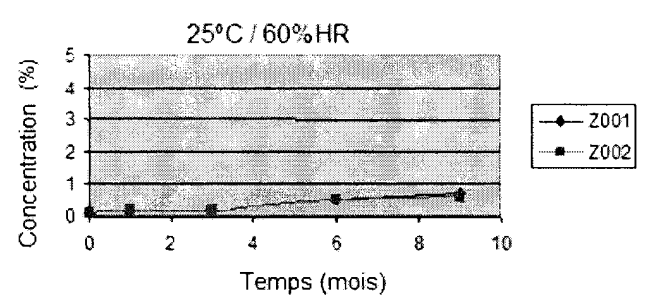


Fig. 4

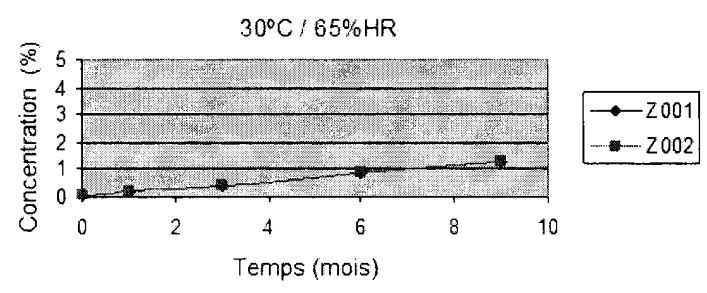


Fig. 5

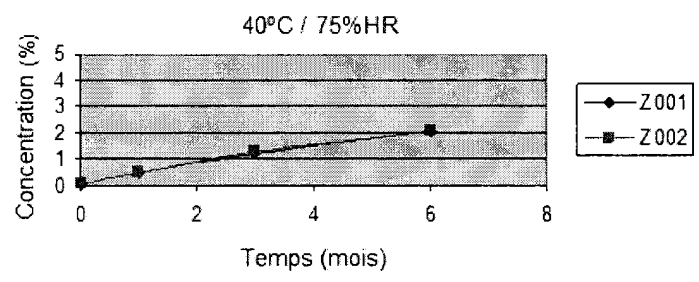


Fig. 6



**RAPPORT DE RECHERCHE  
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et  
complétée par la loi 23-13)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 38255	Date de dépôt : 19/12/2013 ; Date d'entrée en phase nationale : 09/07/2015
Déposant : ITF RESEARCH PHARMA, S.L.U.	Date de priorité: 19/12/2012
Intitulé de l'invention : PRÉPARATIONS LIQUIDES DE CARBOCISTÉINE À PROPRIÉTÉS AMÉLIORÉES	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 16/11/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

**Partie 1 : Considérations générales**

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description  
17 Pages
- Revendications  
22

**Partie 2 : Rapport de recherche**

**Classement de l'objet de la demande :**

CIB : A 61K 31/195, A 61P 11/10, A 61P 11/12, A 61P 27/16

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	JP 63156719; KYORIN SEIYAKU KK ; 29/06/1988 Tout le document	1-19
X	WO 0241887 A1, KYORIN PHARM CO LTD, 30/05/2002 Tout le document	1-19

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

**Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité***Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 6, 7, 10, 11,15-19 Revendications 1-5, 8, 9,12-14	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-19	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-19 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : **JP 63156719**

**1. Nouveauté (N) :**

Le document D1 décrit un sirop expectorant comprenant de la carbocysteine à une concentration supérieure à 2% et un sucre tel que le sorbitol, le xylitol et le saccharine, en outre le pH est ajusté à 6-7.5 en utilisant un régulateur de pH. Le sirop comprend également d'autres excipients tels que l'acide sorbique comme agent de conservation (0.1%).

Par conséquent, l'objet des revendications 1-5, 8, 9,12-14 n'est pas nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 6, 7, 10, 11,15-19, d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

**2. Activité inventive (AI) :**

L'objet de la revendication 6 diffère de D1 en ce que les concentrations de certains composés ne sont pas les mêmes.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'autres préparations liquides de carbocysteine.

La solution à ce problème n'est pas inventive. En effet, les excipients mentionnés sont bien connus dans l'art antérieur, de même que l'utilisation de la carbocysteine pour traiter des maladies respiratoires accompagnées d'une sécrétion muqueuse excessive ou épaisse. Ainsi, les documents mentionnés prévoient des formulations liquides qui, comme dans la présente invention, comprennent de la carbocysteine conjointement avec les mêmes édulcorants et régulateurs de pH et d'autres excipients et contenant de l'eau comme solvant. Ces documents prévoient également l'utilisation de la carbocysteine en tant que médicament mucolytique et expectorant.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-19 n'implique pas une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

**3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

L'objet des revendications 1-19 est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible

*Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée*

L'objet des revendications 20-22 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.