

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1001704A3

NUMERO DE DEPOT : 8801423

Classif. Internat.: A61K C08B

Date de délivrance : 13 Février 1990

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 Décembre 1988 à 14h20
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : GLAXO GROUP LIMITED
Clarges House Clarges Street 6-12, LONDRES(ROYAUME-UNI)

représenté(e)s par : DELLERE Robert, BUREAU VANDER HAEGHEN, Avenue de la
Toison d'Or, 63 - 1060 BRUXELLES.

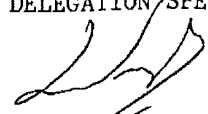
un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes
annuelles, pour : COMPOSITIONS AQUEUSES CONTENANT UN DERIVE DE L'ACIDE
PIPERIDINYLCYCLOPENTYLHEPTENOIQUE.

INVENTEUR(S) : Finch Harry, Newlands 31, Letchworth, Hertfordshire (GB); Phillips
Anthony John, 'Albany', Wenden Road, Arkesden, Saffron Walden, Essex (GB)

Priorité(s) 22.12.87 GB GBA 8729823 25.02.88 GB GBA 8804422

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 13 Février 1990
PAR DELEGATION SPECIALE :


WUYTS L.
Directeur

Compositions aqueuses contenant un dérivé de l'acide
pipéridinylcyclopentylhepténoïque

La présente invention concerne des composi-
tions aqueuses contenant, à titre d'ingrédient ac-
tif, l'acide $[1R-1\alpha(2),2\beta,3\beta,5\alpha]-(+)-7-[5-$
 $[(1,1'-biphényl)-4-yl]méthoxy]-3-hydroxy-2-(1-$
5 $\text{pipéridinyl})\text{-cyclopentyl}]-4\text{-hepténoïque}$ (que l'on
appellera dans la suite du présent mémoire "com-
posé A"), des procédés de préparation de ces com-
positions, ainsi que leur utilisation dans le do-
maine médical.

10 Le composé A est décrit dans notre brevet
britannique No. 2097397 comme étant l'une des subs-
tances appartenant à un groupe de dérivés de l'
aminocyclopentane possédant une activité endo-
peroxydique et antagoniste du thromboxane et il y
15 est relaté que les composés de ce genre présentent
un intérêt pour le traitement de l'asthme et de
troubles cardiovasculaires. Plus récemment, nous
avons découvert que le chlorhydrate sel du composé
A présentait des avantages par rapport au composé A
20 et d'autres sels et solvates de ce dernier, tant
en ce qui concernait sa préparation que son emploi
en médecine. Le chlorhydrate sel est décrit dans
notre brevet britannique No. 2127406.

25 Malheureusement, le composé A n'est seule-
ment que très médiocrement soluble dans l'eau et
les compositions aqueuses qui contiennent le chlor-

hydrate sel du composé A en même temps que des véhicules et/ou excipients classiques se sont révélées ne pas être acceptables pour l'administration par la voie intraveineuse , étant donné que le chlorhydrate sel du composé A se convertit en le composé A virtuellement insoluble à proximité du pH physiologique.

Nous avons découvert à présent que l'on pouvait considérablement améliorer la solubilité dans l'eau du composé A ou de son chlorhydrate sel , au voisinage du pH physiologique, en présence d'une α -, β - ou γ -cyclodextrine substituée ou non substituée (ou d'un hydrate de cette substance). Nous avons également découvert que les compositions aqueuses comprenant le composé A ou le chlorhydrate sel de celui-ci et une α -, β - ou γ -cyclodextrine substituée ou non substituée (ou un hydrate de cette dernière) convenaient à l'utilisation en médecine, plus particulièrement en vue du traitement ou de la prophylaxie d'états provoqués par le thromboxane A_2 , lorsqu'on les administre par la voie orale , par inhalation ou par la voie parentérale , plus particulièrement par injection (par exemple intraveineuse).

Par conséquent, suivant l'une des caractéristiques de la présente invention, nous proposons une composition aqueuse comprenant le composé A ou le chlorhydrate sel de celui-ci en association avec une α -, β - ou γ -cyclodextrine substituée ou non substituée (ou un hydrate de cette dernière).

Selon une autre caractéristique de la présente invention, nous proposons une composition aqueuse telle que définie dans le présent mémoire pour l'utilisation en médecine, plus particulièrement en vue du traitement ou de la prophylaxie

d'états provoqués par le thromboxane A_2 .

Suivant une autre des caractéristiques de la présente invention, nous proposons un procédé de traitement d'états provoqués par le thromboxane A_2 , conformément auquel on administre à un être humain ou à un animal une quantité efficace du composé A sous forme d'une composition aqueuse telle que définie dans le présent mémoire.

Les états appropriés que l'on peut traiter par les compositions aqueuses conformes à la présente invention comprennent ceux décrits dans les brevets britanniques Nos. 2097397 et 2127406, traités en utilisant d'autres compositions (par exemple orales) du composé A et du chlorhydrate sel du composé A respectivement. De manière plus particulière, les compositions aqueuses conformes à la présente invention peuvent s'utiliser pour le traitement ou la prophylaxie de troubles vasculaires occlusifs , y compris l'infarctus du myocarde, les insuffisances cardiaques subites ou aiguës , l'angine de poitrine instable, l'infarctus cérébral et des attaques ischémiques temporaires ou momentanées, l'athérosclérose et les troubles des parois des vaisseaux, les troubles vasculaires périphériques , les rétinopathies, les thromboses post-opératoires et les embolies pulmonaires. Les compositions aqueuses trouvent également utilisation en vue de la prophylaxie de complications péri- et post-opératoires faisant suite à la transplantation d'organes (en particulier cardiaque et rénale), le pontage de l'artère coronaire, le pontage d'une artère périphérique et la thrombolyse. Les compositions aqueuses présentent également un intérêt potentiel en relation avec la maladie représentée par les ulcères peptiques , plus particuliè-

rement en vue de la prévention de la rechute d'ulcères peptiques guéris ou cicatrisés.

De préférence, on utilise le composé A sous la forme de son chlorhydrate sel dans les compositions aqueuses suivant la présente invention.

Les spécialistes de la technique comprendront parfaitement que l'on peut parvenir aux avantages de la présente invention en utilisant plus d'une cyclodextrine, bien que l'utilisation d'une cyclodextrine unique soit généralement préférée.

Lorsque l'on utilise une cyclodextrine substituée, on peut employer n'importe quelle cyclodextrine substituée convenable, bien connue des spécialistes, aux fins de la présente invention. Des cyclodextrines substituées appropriées à l'utilisation conformément à la présente invention pourront être aisément déterminées par les personnes spécialisées dans la technique concernée et comprendront des cyclodextrines contenant du soufre, des cyclodextrines contenant de l'azote, des cyclodextrines alkylées (par exemple méthylées), comme les dérivés mono-, di- ou triméthylés d'une cyclodextrine (par exemple de la β -cyclodextrine) et des hydroxyalkyl (par exemple hydroxypropyl) cyclodextrines, comme l'hydroxypropyl β -cyclodextrine et leurs dérivés acylés. Des hydroxyalkyl (par exemple hydroxypropyl) cyclodextrines, comme l'hydroxypropyl β -cyclodextrine, se sont révélées tout particulièrement bien convenir à l'emploi conformément à la présente invention.

On utilise commodément une cyclodextrine non substituée suivant la présente invention. De façon tout particulièrement avantageuse, on utilise la β -cyclodextrine, commodément employée sous sa forme hydratée.

Afin que la composition aqueuse manifeste les propriétés souhaitées , il est important que l'on utilise le rapport molaire correct du composé A ou de son chlorhydrate sel vis-à-vis de la ou des cyclodextrine(s). Nous avons découvert qu'un rapport molaire du composé A ou de son chlorhydrate sel vis-à-vis de la ou des cyclodextrine(s) , variant de 1:1 à 1:4, convenait tout spécialement.

Les personnes spécialisées dans le domaine concerné comprendront que les compositions aqueuses conformes à la présente invention peuvent, si on le souhaite, également contenir un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiques. Des excipients appropriés que l'on peut incorporer à la composition aqueuse comprennent des agents pour rendre la préparation isotonique avec le plasma sanguin (par exemple chlorure de sodium, dextrose ou, de préférence, mannitol) et des agents tampons (par exemple tampon au phosphate , ou un mélange de phosphate acide de sodium et de phosphate disodique).

Les compositions aqueuses conformes à la présente invention conviennent tout particulièrement bien à l'administration par la voie parentérale , plus particulièrement par injection (par exemple intraveineuse). Lorsqu'on la présente en vue de l'administration par la voie parentérale, il est souhaitable que la composition ait un pH environ physiologique. Par conséquent, il peut se révéler être approprié d'ajuster le pH aux environs du pH physiologique , en utilisant des moyens classiques, par exemple en se servant d'une base appropriée , comme un hydroxyde (par exemple un hydroxyde de métal alcalin, tel que l'hydroxyde de sodium). On ajuste commodément le pH à environ 6,0.

En vue de l'administration par la voie parentérale, plus particulièrement en vue de l'administration par injection (par exemple intraveineuse), il est extrêmement souhaitable de présenter la composition sous forme d'une solution limpide. Une solution limpide n'exige pas de traitement plus poussé (par exemple constitution d'une poudre sèche) et peut être administrée sans délai. L'emploi d'une solution limpide garantit également que le produit puisse être aisément inspecté quant à la présence d'éventuelles particules ou de toute autre contamination visible. De surcroît, l'injection intraveineuse d'une solution aqueuse d'un médicament peut entraîner une action physiologique immédiate. Nous avons découvert qu'au moins une mole de la cyclodextrine devait être utilisée pour chaque mole du chlorhydrate du composé A, en vue d'obtenir une solution limpide à proximité du pH physiologique, aux températures de conservation normales et, dans le cas de la β -cyclodextrine, il faut utiliser au moins environ 1,2 mole de ce composé.

Selon une forme de réalisation préférée de la présente invention, nous proposons par conséquent une composition aqueuse limpide comprenant le chlorhydrate sel du composé A et la β -cyclodextrine (ou un hydrate de cette dernière), à un pH environ physiologique, où la composition contient au moins environ 1,2 mole de β -cyclodextrine (par exemple 1,2 à 2 moles) pour chaque mole du chlorhydrate sel du composé A. De préférence, le rapport molaire est d'environ 1:1,4.

La concentration du composé A ou de son chlorhydrate sel dans les compositions aqueuses susmentionnées, convenant à l'administration par la voie parentérale, plus particulièrement à

l'administration par injection (par exemple intraveineuse) , fluctue, de manière appropriée, dans la gamme de 0,1 à 10 mg/ml , par exemple de 0,1 à 5 mg/ml, ces valeurs étant exprimées sous forme de la base libre. De préférence, la concentration est de 1 mg/ml, exprimée sous forme de la base libre, lorsque la composition aqueuse est administrée par injection intraveineuse. Si on le souhaite, on peut avoir recours à une concentration plus élevée et on peut diluer la solution , préalablement à son emploi, avec, par exemple, une solution de mannitol ou de dextrose , ou une solution saline, isotonique. De manière commode, on présente les solutions appropriées à l'injection en un volume de dosage convenable (par exemple 1 - 100 ml). Les dilutions qui conviennent à la perfusion continue peuvent avoir une concentration en composé A ou en son chlorhydrate sel de 0,01 à 0,2 mg/ml, exprimée sous la forme de la base libre. La solution pour la perfusion continue peut être présentée sous cette forme , par exemple en emballages de 50 - 100 ml , ou bien on peut la présenter sous des formes plus concentrées destinées à une dilution ultérieure avant l'emploi avec, par exemple, une solution de mannitol ou de dextrose, ou une solution saline, isotonique. En alternative, on peut utiliser de plus faibles volumes d'une solution plus concentrée (par exemple 0,1 à 5 mg/ml) pour la perfusion continue , administrée commodément au débit de 0,5 à 9,9 ml/heure.

Les compositions aqueuses décrites dans le présent mémoire peuvent commodément se préparer en mélangeant le composé A ou, plus avantageusement, son chlorhydrate sel , aux constituants résiduels, dans l'eau. De préférence, on dissout le composé A ou son chlorhydrate sel dans l'eau et on y ajoute

ensuite les constituants résiduels. En vue de l'administration par la voie parentérale, plus particulièrement par injection (par exemple intraveineuse), la solution en vrac est de préférence filtrée ,
5 puis introduite dans des récipients convenables et finalement stérilisée , par exemple sous chauffage. En alternative, on peut également stériliser la solution par filtration et l'introduire ensuite dans des récipients appropriés , de manière aseptique.

10 Il faut comprendre que de l'eau convenant à l'injection devra être utilisée lorsque la composition parentérale doit être administrée par la voie intraveineuse ou par perfusion continue.

On peut présenter des compositions pour l'injection sous la forme de dose unitaire dans des récipients appropriés, comme des ampoules, des fioles
15 ou des seringues préchargées , ou dans des récipients qui en contiennent des doses multiples , avec conservateur ajouté.

20 Comme on l'a mentionné précédemment, les compositions aqueuses conformes à la présente invention conviennent également à l'administration par la voie orale (par exemple sous forme de gélule , de sirop ou de solution) , ou à l'administration
25 par inhalation (par exemple sous forme d'un spray d'aérosol commodément présenté sous la forme d'un nébuliseur). Les brevets britanniques Nos. 2097397 et 2127406 décrivent des procédés généraux appropriés de préparation de compositions convenant à
30 l'administration par la voie orale et par inhalation , que l'on peut aisément adapter sans expérimentation induue, aux fins de la présente invention.

On peut également préparer des compositions aqueuses en dissolvant un complexe du composé A ou
35 de son chlorhydrate sel avec la cyclodextrine,

solide, dans de l'eau, ensemble, lorsque cela se révèle souhaitable, avec un ou plusieurs autres constituants tels que définis précédemment.

5 Par conséquent, selon une autre des caractéristiques de la présente invention, nous proposons une composition aqueuse comprenant un complexe du composé A ou de son chlorhydrate sel et d'une cyclodextrine.

10 Suivant une autre caractéristique encore de l'invention, nous proposons un complexe du composé A ou de son chlorhydrate sel et d'une cyclodextrine. Le rapport du composé A ou du chlorhydrate sel du composé A à la cyclodextrine dans le complexe variera bien évidemment de façon considérable en fonction de la cyclodextrine utilisée et des conditions
15 mises en oeuvre pour la préparation du complexe. Cependant, nous avons découvert qu'un rapport molaire du composé A ou de son chlorhydrate sel à la cyclodextrine variant de 1:1 à 1:3 convenait parfaitement.
20

La cyclodextrine utilisée dans le complexe solide peut être une α -, β - ou γ -cyclodextrine substituée ou non substituée, telle que précédemment définie, ou bien ce peut être un mélange de cyclodextrines de ce genre (par exemple un mélange
25 de deux de ces cyclodextrines). De préférence, on utilise la γ -cyclodextrine ou, plus avantageusement encore, la β -cyclodextrine.

Selon une caractéristique toute particulière
30 de la présente invention, nous proposons un complexe du composé A et de la β -cyclodextrine, où le rapport molaire du composé A à la β -cyclodextrine fluctue de 1:1 à 1:2 et est de préférence d'environ 1:1.

35 Suivant encore une autre caractéristique

de la présente invention, nous proposons un complexe du composé A et de la γ -cyclodextrine, où le rapport molaire du composé A à la γ -cyclodextrine est d'environ 1:1,5.

5 On peut préparer des complexes du composé A ou du chlorhydrate sel de celui-ci et de la cyclodextrine en mélangeant le composé A ou son chlorhydrate sel à la ou aux cyclodextrine(s) ou à un hydrate de ces dernières, dans un solvant approprié et dans des conditions conformément auxquelles le complexe souhaité se forme. Ainsi, par exemple, on peut préparer les complexes en dissolvant le composé A ou son chlorhydrate sel dans de l'eau ou un solvant organique qui est miscible à l'eau 10 (par exemple un alcool, tel que le méthanol) et en ajoutant, à la solution, une solution de la ou des cyclodextrine(s) appropriée(s) ou d'un hydrate de ces dernières dans de l'eau et/ou un solvant organique qui est miscible à l'eau. La réaction peut se dérouler à une température qui fluctue de 0°C à 80°C ; cependant, on maintient de préférence le mélange à peu près à la température ambiante et on recueille le complexe souhaité en concentrant le mélange sous pression réduite, ou en laissant refroidir le mélange. Le rapport de mélange du solvant organique et de l'eau peut considérablement varier en fonction des solubilités des produits et des matières de départ. De préférence, on utilise de 1 à 4 moles de cyclodextrine pour chaque 20 mole du composé A ou de son chlorhydrate sel. 25 30

 On peut obtenir les complexes qui en résultent sous la forme de solides blancs dotés d'une stabilité thermique élevée et d'une bonne solubilité dans l'eau. De telles caractéristiques physiques les font tout particulièrement bien convenir 35

à la réalisation de préparations pharmaceutiques destinées à l'usage médical. En plus des compositions aqueuses susmentionnées de complexes du composé A ou de son chlorhydrate sel et de la cyclo-
 5 dextrine, convenant tout particulièrement à l'administration par la voie parentérale, on peut aussi mettre les complexes en compositions convenant à l'administration par la voie orale ou parentérale ou à l'administration par inhalation, conformément
 10 aux procédés généraux décrits dans les brevets britanniques Nos. 2097397 et 2127406.

Un régime de dose quotidienne convenable pour le composé A ou son chlorhydrate sel, lorsqu'on l'utilise dans l'une des compositions conformes à la présente invention, dépendra, bien évidemment, du trouble spécifique à traiter, de l'âge et de l'état du patient et du mode d'administration. Cependant, dans l'ensemble, les doses indiquées dans les brevets britanniques Nos. 2097397 et
 15 2127406 conviennent parfaitement.

Les exemples qui suivent sont inclus afin d'illustrer la présente invention et ne doivent pas être considérés comme limitant cette dernière. Dans les exemples ci-dessous, les rapports molaires ont
 25 été déterminés par analyse de résonance magnétique nucléaire ^1H et toutes les températures y sont indiquées en °C.

Exemple 1

30 a) Complexe 1:1 $\underline{\underline{[1R-[1\alpha(Z), 2\beta, 3\beta, 5\alpha]-7-(+)-7-5-[(1,1'-\text{biphényl})-4-\text{yl}]méthoxy-3-hydroxy-2-(1-pipéridinyl)cyclopentyl]-4-hepténoate}:\beta\text{-cyclo-dextrine}}$

On a pratiquement totalement dissous de la β -cyclodextrine hydratée (0,954 g) dans de l'eau
 35 (35 ml). On a filtré la suspension et on a ajouté

le filtrat à une solution du composé A (0,2 g, exemple 10 dans GB-B-2097397) dans du méthanol (10 ml). On a agité la solution réactionnelle à 21° pendant 26 heures de façon à obtenir une solution limpide que l'on a évaporée jusqu'à un volume de 12 ml auquel une légère cristallisation commença à se manifester. On a refroidi la suspension jusqu'à 5° pendant 1 heure afin de produire un précipité épais que l'on a séparé par filtration et séché de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre (0,273 g), possédant un point de fusion supérieur à 310°, fonçant au-dessus de 230°.

b) Le filtrat de l'expérience précitée commença à laisser précipiter plus de matière cristalline par repos et fut par conséquent évaporé de façon à laisser subsister un solide blanc que l'on a dissout dans de l'eau chaude (3 ml), solution que l'on a refroidie (5°) et abandonnée à la cristallisation pour recueillir un solide cristallin blanc (121 mg) dont l'analyse par R.M.N. ^1H (sulfoxyde de diméthyle) a révélé qu'il contenait le complexe (1:1,5)-
 $\text{[1R-[1}\alpha(\underline{\text{Z}}), 2\beta, 3\beta, 5\alpha]\text{]}-(+)-7\text{-[5-[1,1'-biphényl)-4-yl]méthoxy-3-hydroxy-2-(1-pipéridinyl)-cyclopentyl]-4-hepténoate : } \beta\text{-cyclodextrine.}$

Exemple 2

Complexe (1:1,5) $\text{[1R-[1}\alpha(\underline{\text{Z}}), 2\beta, 3\beta, 5\alpha]\text{]}-(+)-7\text{-[5-[1,1'-biphényl)-4-yl]méthoxy-3-hydroxy-2-(1-pipéridinyl)cyclopentyl]-4-hepténoate : } \gamma\text{-cyclodextrine}$

On a ajouté une solution de γ -cyclodextrine (1,09 g) dans de l'eau (25 ml) à une solution du composé A (0,20 g) dans le méthanol (10 ml). On a agité la solution réactionnelle à 21° pendant 26 heures de façon à former une suspension blanche

épaisse. On a séparé le précipité par filtration et on l'a séché sous vide de façon à laisser subsister le composé indiqué dans le titre, sous la forme d'un solide blanc (0,612 g), possédant un point de fusion supérieur à 310°C, fonçant au-delà de 250°C.

Exemples pharmaceutiques de perfusions/injections parentérales

(i) Chlorhydrate sel du composé A équivalent à 50 mg de base

	β -cyclodextrine hydratée	143 mg	166 mg	238 mg
	Solution d'hydroxyde de sodium	jus-qu'à pH 7	jus-qu'à pH 7	jus-qu'à pH 7
	Eau convenant à l'injection	jus-qu'à 50 ml	jus-qu'à 50 ml	jus-qu'à 50 ml

On a dissous le chlorhydrate sel du composé A dans 35 ml d'eau convenant à l'injection et on a ajouté la β -cyclodextrine. On a titré cette solution jusqu'à un pH de 7 avec une solution d'hydroxyde de sodium 0,02 M et on en a ensuite ajusté le volume avec de l'eau convenant à l'injection.

On peut ensuite stériliser la solution par filtration et l'introduire dans des fioles ou des ampoules.

(ii) Chlorhydrate sel du
composé A équivalent
à 50 mg de base

5	β -cyclodextrine hydratée	166 mg
	Chlorure de sodium	450 mg
	Tampon au phosphate de pH 7,0	2,5 ml
	Solution d'hydroxyde de sodium	jusqu'à pH 7
10	Eau convenant à l'injec- tion	jusqu'à 50 ml

On a dissous le chlorhydrate sel du composé
A dans approximativement 25 ml d'eau convenant à
l'injection. On a dissous la β -cyclodextrine dans
la solution précédente et on a titré la solution
ainsi obtenue jusqu'à un pH de 6 avec une solution
d'hydroxyde de sodium 0,02 M et on a ajouté le tam-
pon au phosphate. On a ajouté le chlorure de sodium
à la solution et on a ajusté le pH à une valeur de
7 avec de l'hydroxyde de sodium. On a amené la so-
lution à volume avec de l'eau convenant à l'injec-
tion. On a introduit un échantillon de cette solu-
tion dans une fiole de verre que l'on a hermétique-
ment fermée avec un bouchon de caoutchouc et une
capsule de métal. On a ensuite passé cette fiole à
l'autoclave .

30 (iii) Chlorhydrate sel du
composé A équivalent
à 50 mg de base

	Hydroxypropyl- β -cyclodextrine	170 mg
35	Mannitol	2,5 g

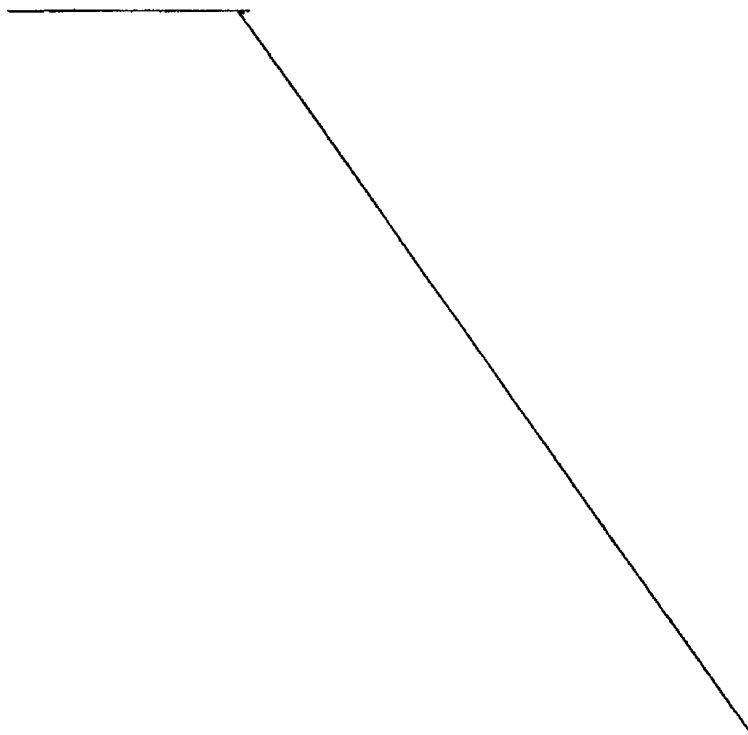
	Tampon au phosphate	
	de pH 6,0	5,0 ml
	Solution d'hydroxyde de	
	sodium	jusqu'à pH 6
5	Eau convenant à l'in-	
	jection	jusqu'à 50 ml

On a dissous le chlorhydrate sel du composé A dans approximativement 25 ml d'eau convenant à l'injection et on y a ajouté l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine. On a alors ajouté le mannitol et on a titré la solution jusqu'à un pH de 6 avec une solution d'hydroxyde de sodium 0,02 M. On a ajouté la solution de tampon au phosphate et on a ajusté le volume de la solution avec de l'eau convenant à l'injection. On a ensuite filtré la solution et on l'a introduite dans des fioles de verre que l'on a hermétiquement fermées avec des bouchons de caoutchouc et des capsules en métal. On a ensuite passé ces fioles à l'autoclave.

	(iv) Chlorhydrate sel du	
	composé A équivalent	
	à 50 mg de base	
25	β -cyclodextrine hydratée	166 mg
	Mannitol	2,5 g
	Phosphate acide de sodium	46 mg
	Phosphate disodique, anhydre	5 mg
30	Solution d'hydroxyde de	
	sodium	jusqu'à pH 6
	Eau convenant à l'injec-	
	tion	jusqu'à 50 ml

35 On a dissous le chlorhydrate sel du composé

- A dans approximativement 25 ml d'eau convenant à l'injection. On a dissous la β -cyclodextrine et le mannitol dans la solution précitée et on a titré la solution jusqu'à un pH de 6 avec une solution d'
- 5 hydroxyde de sodium 0,02 M. On a dissous le phosphate acide de sodium et le phosphate disodique anhydre dans de l'eau convenant à l'injection. On a ajouté cette solution à la solution précédente et on a amené le tout à volume avec de l'eau convenant
- 10 à l'injection. On a filtré la solution et on l'a introduite dans des ampoules en verre que l'on a scellées et passées ensuite à l'autoclave.



(v)

Chlorhydrate sel du composé A
équivalent à 50 mg de base

Cyclodextrine

Mannitol

Tampon au phosphate de pH 6,0

Solution d'hydroxyde de
sodium

Eau convenant à l'injection

Cyclodextrine

Mélange
 $\beta + \gamma$

α

γ

143 mg 190 mg 119 mg 136 mg

2,5 g 2,5 g 2,5 g

5,0 ml 5,0 ml 5,0 ml

jusqu'à
pH 6 jusqu'à
pH 6

jusqu'à
50 ml jusqu'à
50 ml

On a dissous le chlorhydrate sel du composé A dans approximativement 25 ml d'eau convenant à l'injection et on y a ajouté la ou les cyclodextrine(s). On a ensuite ajouté le mannitol et on a

5 titré la solution jusqu'à un pH de 6 avec une solution d'hydroxyde de sodium 0,02 M. On a ajouté la solution au tampon à phosphate et on a ajusté le volume de la solution avec de l'eau convenant à l'injection. On a ensuite filtré la solution et

10 on l'a introduite dans des fioles en verre que l'on a hermétiquement fermées avec des bouchons de caoutchouc et des capsules en métal.

Exemple pharmaceutique de sirop oral

15	Chlorhydrate sel du composé A équivalent à 2,5 mg de base		
	β -cyclodextrine hydratée		9 mg
20	Acide citrique	jusqu'à	pH 4,5
	Hydroxybenzoate de méthyle sodique		5 mg
	Hydroxybenzoate de propyle sodique		2 mg
25	Essence d'orange liquide		qs
	Saccharose		3,25 g
	Eau purifiée	jusqu'à	5,0 ml

Il faut dissoudre le saccharose dans la quantité minimale d'eau. Il faut ajouter le chlorhydrate sel du composé A et ensuite la β -cyclodextrine, sous agitation ; il faut ajuster le pH à 4,5 avec de l'acide citrique. Sous agitation continue, il faut ajouter une solution des hydroxybenzoates et,

30 en dernier lieu, l'essence. Il faut amener prati-

quement à volume par ajustement avec de l'eau et agiter. Il faut vérifier le pH et l'ajuster à 4,5 avec de l'acide citrique si cela se révèle nécessaire. Il faut ensuite compléter le volume avec de l'eau.

Exemple pharmaceutique de solution pour inhalation

Par dose de 2 ml

10	Chlorhydrate sel du composé A équivalent à 2 mg de base		
	β -cyclodextrine hydratée	7 mg	
	Chlorure de sodium	18 mg	
15	Solution d'hydroxyde de sodium	jusqu'à	pH 7,2
	Tampon au phosphate de pH 7,2		0,2 ml
20	Eau convenant à l'injection	jusqu'à	2 ml

Il faut dissoudre le chlorhydrate sel du composé A dans de l'eau convenant à l'injection. Il faut y dissoudre ensuite la β -cyclodextrine et titrer la solution ainsi obtenue jusqu'à un pH de 6 avec une solution d'hydroxyde de sodium ; il faut ajouter la solution de tampon au phosphate. Il faut ajouter le chlorure de sodium et ajuster le pH à 7,2 avec de la solution d'hydroxyde de sodium. Il faut amener la solution à volume avec de l'eau convenant à l'injection et stériliser la solution par filtration. Il faut introduire la solution en question de manière aseptique dans des récipients convenant à l'inhalation par nébulisation.

REVENDICATIONS

1. Composition aqueuse comprenant l'acide
[1R-[1 α (2),2 β ,3 β ,5 α]-(+)-7-[5-[1,1'-biphényl)-
4-yl]méthoxy]-3-hydroxy-2-(1-pipéridinyl)cyclo-
5 penty]-4-hepténoïque (composé A) ou le chlorhydrate
sel de celui-ci, en association avec une α -, β -
ou γ -cyclodextrine non substituée ou substituée ou
un hydrate de cette dernière.
2. Composition suivant la revendication 1,
10 caractérisée en ce que le composé A est utilisé
sous la forme de son chlorhydrate sel.
3. Composition suivant l'une quelconque des
revendications 1 et 2, caractérisée en ce que la
cyclodextrine est la β -cyclodextrine.
- 15 4. Composition suivant l'une quelconque des
revendications précédentes, caractérisée en ce qu'
elle se présente sous une forme convenant à l'in-
jection.
5. Composition aqueuse limpide suivant la
20 revendication 4, comprenant le chlorhydrate sel du
composé A et la β -cyclodextrine ou un hydrate de
cette dernière, à un pH environ physiologique,
caractérisée en ce que la composition contient au
moins environ 1,2 mole de β -cyclodextrine pour
25 chaque mole du chlorhydrate sel du composé A.
6. Composition suivant la revendication 5,
caractérisée en ce que le rapport molaire du chlor-
hydrate sel du composé A à la β -cyclodextrine est
d'environ 1:1,4.
- 30 7. Composition suivant l'une quelconque des
revendications 4 à 6, caractérisée en ce que le pH
est d'environ 6,0.
8. Composition suivant l'une quelconque des
revendications 4 à 7, caractérisée en ce qu'elle
35 comprend également de l'hydroxyde de sodium.

9. Composition suivant l'une quelconque des revendications 4 à 8 , caractérisée en ce qu'elle présente une concentration en composé A ou en chlorhydrate sel de celui-ci de 0,1 à 5 mg/ml, cette concentration étant exprimée sous forme de la base libre.

10. Composition suivant l'une quelconque des revendications 4 à 8, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme convenant à la perfusion continue , possédant une concentration en composé A ou en chlorhydrate sel de ce dernier , de 0,01 à 0,2 mg/ml, cette concentration étant exprimée sous forme de la base libre.

11. Procédé de préparation d'une composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on mélange le composé A ou son chlorhydrate sel aux constituants résiduels dans de l'eau.

12. Complexe du composé A ou de son chlorhydrate sel et d'une α -, β - ou γ -cyclodextrine non substituée ou substituée .

13. Complexe du composé A et de la β -cyclodextrine , caractérisé en ce que le rapport molaire du composé A à la β -cyclodextrine est d'environ 1:1.



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 8801423
BO 1483

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.4)
D,Y	GB-A-2 127 406 (GLAXO GROUP LTD) * Page 1, lignes 5-57; revendications 1,2,5 * ---	1-13	A 61 K 31/445 A 61 K 47/00 A 61 K 9/08 C 08 B 37/16
Y	DE-A-2 128 674 (ONO PHARMACEUTICAL CO.) * Pages 1-5; exemple 20; page 21, paragraphe 2; revendications * ---	1-13	
A	WO-A-8 604 504 (SCHERING AG) * Page 1, ligne 1 - page 2, paragraphe 1; exemple 4 * ---	1-13	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 10, 9 septembre 1974, page 324, résumé no. 54460r, Columbus, Ohio, US; & JP-A-74 26 416 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 08-03-1974 * Résumé * ---	1-13	
A	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 67, no. 12, décembre 1978, pages 1665-1668, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, US; S.G. FRANK et al.: "Phase solubility analysis and PMR study of complexing behavior of dinoprostone with beta-cyclodextrin in water" * En entier * -----	12,13	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4) A 61 K C 08 B
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
07-07-1989		MUELLNERS W.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		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	
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			

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

BE 8801423
B0 1483

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 18/07/89
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
GB-A- 2127406	11-04-84	AU-B- 576476	01-09-88
		AU-A- 1900383	22-03-84
		BE-A- 897763	15-03-84
		CA-A- 1191142	30-07-85
		CH-B- 655108	27-03-86
		DE-A- 3333407	20-06-84
		FR-A, B 2533213	23-03-84
		JP-A- 59073576	25-04-84
		NL-A- 8303196	16-04-84
		SE-B- 455094	20-06-88
		SE-A- 8304972	17-04-84
DE-A- 2128674	16-12-71	AT-B- 332570	11-10-76
		BE-A- 768288	03-11-71
		CA-A- 958007	19-11-74
		CH-A- 568259	31-10-75
		FR-A, B 2100745	24-03-72
		GB-A- 1351238	24-04-74
		NL-A- 7107894	14-12-71
		SE-B- 390818	24-01-77
		US-A- 3816393	11-06-74
		US-A- 4054736	18-10-77
WO-A- 8604504	14-08-86	DE-A- 3504044	07-08-86
		EP-A- 0243369	04-11-87
		JP-T- 62501561	25-06-87