



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: A 61 K 31/71**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

642 544

②① Numéro de la demande: 9388/79

②② Date de dépôt: 18.10.1979

③③ Priorité(s): 20.10.1978 US 953159

②④ Brevet délivré le: 30.04.1984

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 30.04.1984⑦③ Titulaire(s):
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)⑦② Inventeur(s):
Harun Takruri, Laguna Niguel/CA (US)
Jane Ellen Chavers, Indianapolis/IN (US)⑦④ Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich**⑤④ Composition pharmaceutique d'érythromycine.**

⑤⑦ La composition comprend, par ml de volume final, de 1 à 100 mg d'érythromycine comme ingrédient actif, ainsi que les excipients suivants: éthanol, acide non toxique en quantité suffisante pour donner un pH compris entre 8 et 10 après dilution avec de l'eau et propylène glycol en quantité suffisante pour amener le volume à 1 ml.

La solution obtenue est stable pendant une longue période de temps et est utilisée dans le traitement de l'acné.

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient par millilitre de 1 à 100 mg de l'ingrédient actif, l'érythromycine, et les excipients suivants: éthanol, suffisamment d'acide non toxique pour obtenir un pH compris entre 8 et 10 après dilution avec de l'eau, et suffisamment de propylèneglycol pour porter le volume à 1 ml.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'acide non toxique est l'acide citrique.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'acide non toxique est l'acide citrique et que la quantité d'acide citrique présente est d'environ 0,4 mg/ml.

4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que sont présents 20 mg d'érythromycine par millilitre.

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 0,7 ml d'éthanol par millilitre.

6. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 1, comportant comme ingrédient actif de l'érythromycine, caractérisé en ce qu'on dissout, par millilitre de volume final, 1 à 100 mg d'érythromycine dans 70% du volume final d'éthanol, on ajoute suffisamment d'acide non toxique pour obtenir un pH compris entre 8 et 10 après dilution avec de l'eau, et l'on ajoute suffisamment de propylèneglycol pour atteindre le volume final.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'acide non toxique est l'acide citrique.

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'on dissout 20 mg d'érythromycine par millilitre de volume final.

L'érythromycine a une stabilité limitée en solution aqueuse selon «Chemical Abstracts», 60, 14337 (1964). Le brevet des EUA N° 4000263 décrit une solution stable d'érythromycine contenant du propylèneglycol, de l'alcool éthylique et un éther éthoxylé d'alcool laurylique (Brij-30). La quantité de propylèneglycol varie de 30 à 45%. Selon le brevet des EUA N° 4000263, les solutions d'érythromycine décrites perdent environ 5% de leur stabilité en 10 semaines à 45°C ou en 18 semaines à 37°C.

Mills, dans «Cutis», 15, 93 (1975), décrit l'utilisation d'une solution à 2% d'érythromycine dans un mélange solvant 1:1 d'éthanol et d'eau, pour le traitement de l'acné. J.E. Fulton Jr., «Dermat», 110, 83 (1974) utilise une solution à 1% d'érythromycine dans un solvant contenant deux parties d'éthanol, deux parties d'éther monométhylque d'éthylèneglycol et une partie de propylèneglycol. L'auteur indique que cette préparation est tout à fait efficace pour le traitement de l'acné.

Les antibiotiques, y compris les éléments de la famille de la lincomycine, la tétracycline et l'épitétracycline, ont été utilisés pour traiter l'acné; voir les brevets des EUA N°s 3969516 et 3952099. Ce dernier brevet concerne plus particulièrement la pénétration accrue de l'antibiotique dans la peau par addition de décylméthylsulfoxyde à une solution alcoolique de l'antibiotique.

L'invention fournit une composition pharmaceutique comprenant par millilitre de 1 à 100 mg de l'ingrédient actif, l'érythromycine, et des excipients, l'éthanol, un acide non toxique en quantité suffisante pour donner un pH de 8 à 10 après dilution avec de l'eau, et du propylèneglycol en quantité suffisante pour amener le volume à 1 ml.

L'invention fournit également un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique contenant comme ingrédient actif de l'érythromycine, procédé qui consiste à dissoudre, par millilitre de volume final, 1 à 100 mg d'érythromycine dans 70% du volume final d'éthanol, à ajouter suffisamment d'acide non toxique pour obtenir un pH compris entre 8 et 10 après dilution avec de l'eau, et à ajouter suffisamment de propylèneglycol pour atteindre le volume final.

La concentration préférée de l'érythromycine dans la solution est de 20 mg/ml. Dans la préparation de la solution, on ajoute suffisamment d'acide pour obtenir un pH final compris entre 8 et 10 par dissolution d'une partie aliquote dans de l'eau et détermination du pH sur un pH-mètre équipé d'une électrode de verre. Tout acide non toxique pharmaceutiquement acceptable peut être utilisé, mais l'acide préféré est l'acide citrique, et l'on a trouvé qu'une concentration finale de 0,04% d'acide citrique (0,4 mg/ml) donne une solution qui, par dilution dans l'eau, donne un pH d'environ 9 sur une électrode de verre.

Pour préparer la solution d'érythromycine de cette invention, il est courant de dissoudre l'érythromycine base et l'acide organique, de préférence l'acide citrique, dans de l'éthanol puis d'ajouter suffisamment de propylèneglycol pour amener la solution finale à 1 ml ou un de ses multiples. On mélange ensuite soigneusement les ingrédients.

La quantité de propylèneglycol présente doit être suffisante pour maintenir l'érythromycine en solution et disponible pour l'absorption dans la peau, mais doit être maintenue à un minimum en raison des problèmes d'irritation.

Une double épreuve à l'insu a été effectuée sur des humains souffrant d'acné, où l'on utilise comme témoin le véhicule lui-même sans érythromycine. Les patients recevant une composition préparée selon l'invention présentent une diminution de 56% du nombre des papules pendant la période d'essai, tandis que, dans le groupe témoin qui reçoit le véhicule de la composition seule, il y a seulement une diminution de 31% des papules. Le nombre de patients utilisés était suffisant pour que la différence soit statistiquement significative.

Les solutions de cette invention sont très stables. Par exemple, une solution contenant 22 mg d'érythromycine (excès de 10%), 0,7 ml d'éthanol USP, suffisamment d'acide citrique pour obtenir une concentration finale de 0,04% et du propylèneglycol en quantité suffisante pour faire 1 ml s'est révélée titrer 83,2% de l'antibiotique initial (92,9% de ce qui est indiqué sur l'étiquette) à 25°C après 30 mois de conservation. D'autres solutions confirment cette tendance à la stabilité. Bien que la quantité de propylèneglycol présente soit à la limite de la quantité qui peut irriter la peau extérieurement et intérieurement, les quantités inférieures donnent une poudre par évaporation de l'éthanol, composition qui est alors évidemment non satisfaisante, car l'érythromycine doit être en solution pour traiter les papules d'acné.