



**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

<p>⑰ Numéro de la demande: 2322/84</p> <p>⑳ Date de dépôt: 11.05.1984</p> <p>㉓ Priorité(s): 13.05.1983 GB 8313217</p> <p>㉔ Brevet délivré le: 30.09.1987</p> <p>④⑤ Fascicule du brevet publié le: 30.09.1987</p>	<p>⑦③ Titulaire(s): Glaxo Group Limited, London W1Y 8DH (GB)</p> <p>⑦② Inventeur(s): Padfield, John Malcolm, Meldreth/Cambs (GB) Winterborn, Ian Keith, Stevenage/Herts (GB)</p> <p>⑦④ Mandataire: Moinas &amp; Cie, Genève</p>
--	---

⑤④ **Composition pharmaceutique contenant de la ranitidine.**

⑤⑦ On décrit des compositions aqueuses de ranitidine et/ou d'un ou plusieurs de ses sels physiologiquement acceptables.

On constate que la durée de conservation est nettement prolongée lorsqu'on règle le pH de la composition entre 6,5 et 7,5.

Ces compositions aqueuses sont appropriées pour injections, par administration intraveineuse ou intramusculaire, par perfusions continues ou par voie orale sous forme d'un sirop, dans le cadre d'un traitement anti-histaminique.

## REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle est une composition aqueuse de ranitidine et/ou d'un ou plusieurs de ses sels physiologiquement acceptables, le pH de la composition étant compris entre 6,5 et 7,5.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que son pH est de 6,7 à 7,3.

3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que son pH est de 6,8 à 7,1.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient des sels tampons.

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que les sels tampons sont le dihydrogène-o-phosphate de potassium et l'hydrogène-o-phosphate disodique ou l'acide citrique et l'hydrogène-o-phosphate disodique.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est appropriée pour une administration parentérale.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle est appropriée pour des injections et contient de 10 à 100 mg/ml de ranitidine, exprimée en base libre.

8. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle est sous une forme appropriée pour perfusion lente continue et contient 0,1 à 2,0 mg/ml de ranitidine, exprimée en base libre.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est sous une forme appropriée pour administration par voie orale.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle contient de 20 à 400 mg de ranitidine par dose de 10 ml.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient de la ranitidine sous la forme de son chlorhydrate.

12. Procédé de production d'une composition pharmaceutique selon l'une des revendications à 1 à 11, caractérisé en ce qu'on traite les divers composants pour obtenir une composition aqueuse destinée à être administrée aux patients.

13. Procédé selon la revendication 12 pour la production d'une composition destinée à l'administration parentérale, caractérisé en ce qu'on dissout la ranitidine et/ou un ou plusieurs de ses sels physiologiquement acceptables et les composants restants dans l'eau appropriée pour injection, puis on stérilise.

14. Procédé selon la revendication 12 pour la production d'une composition pour administration par voie orale, caractérisé en ce qu'on ajoute une solution aqueuse de ranitidine et/ou un ou plusieurs de ses sels physiologiquement acceptables à une solution ou dispersion aqueuse d'un agent d'amélioration de la viscosité.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant, à titre d'ingrédient actif, une ranitidine antagoniste à l'histamine H<sub>2</sub>.

La ranitidine (N-[2-[[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furanyl]méthyl]thio]éthyl]-N'-méthyl-2-nitro-1,1-éthène-diamine) et ses sels physiologiquement acceptables sont décrits dans le brevet GB 1.565.966. Dans ce brevet, il est question de compositions liquides pour administration par voie orale ou parentérale et on donne une description d'une composition à base aqueuse pour administration par voie intraveineuse et d'une autre pour un sirop à usage oral. Ces deux compositions contiennent suffisamment d'acide chlorhydrique pour avoir un pH de 5,0. En outre, les compositions injectables sont décrites par Padfield *et al.* (The Chemical Use of Ranitidine, Medicine Publishing Foundation Symposium Series 5, Oxford: Medicine Publishing Formulation 1982 pp. 18-22) sous la forme d'une simple solution aqueuse de chlorhydrate de ranitidine et à son pH naturel, c'est-à-dire d'environ 5,5. Alors que de telles compositions conte-

nant la ranitidine et/ou ses sels physiologiquement acceptables sont thérapeutiquement efficaces, elles présentent l'inconvénient d'une durée de conservation relativement brève par suite de la rupture de la ranitidine.

On a maintenant trouvé de façon surprenante qu'on peut prolonger notablement la durée de conservation des compositions à base aqueuse contenant la ranitidine et/ou un ou plusieurs de ses sels physiologiquement acceptables si on règle le pH de la composition entre 6,5 et 7,5.

Ainsi, la présente invention fournit une composition pharmaceutique qui est une composition aqueuse de la ranitidine et/ou d'un ou plusieurs de ses sels physiologiquement acceptables, ayant un pH de 6,5 à 7,5. On prépare la composition aqueuse en utilisant des ingrédients d'une pureté telle que la composition soit à l'état permettant son administration à des patients.

Les compositions de ranitidine à base aqueuse selon l'invention sont particulièrement stables par comparaison avec des compositions d'un plus faible pH. Ainsi, par exemple, dans le cas d'une solution injectable de chlorhydrate de ranitidine (25 mg/ml) tamponnée au pH approprié avec des phosphates et soumise à une conservation à 20°C, la rupture de la ranitidine est d'environ 10 fois plus rapide quand la solution est tamponnée à pH 5,5 que lorsque la solution est tamponnée à pH 7,0.

Commodément, on règle le pH de la composition selon l'invention au stade de sa fabrication dans l'intervalle de 6,5 à 7,5 en utilisant pour cela des sels tampons convenables, par exemple le dihydrogène-o-phosphate potassique et l'hydrogène-o-phosphate disodique ou l'acide citrique et l'hydrogène-o-phosphate disodique.

Les compositions préférées selon l'invention sont celles dont le pH est de 6,7 à 7,3, par exemple de 6,8 à 7,1.

Un mode de réalisation préféré de l'invention est une composition aqueuse pour administration parentérale. Une telle composition peut comprendre de l'eau pour injection dans laquelle on a dissous la ranitidine et/ou un ou plusieurs de ses sels physiologiquement acceptables et des sels appropriés de tamponnement. De préférence, on règle la solution à tonicité par l'addition d'excipients classiques appropriés, par exemple de chlorure de sodium. Facultativement, la composition peut aussi contenir un agent de préservation antimicrobien tel que le phénol.

La concentration de ranitidine dans des compositions injectables, par exemple par voie intraveineuse ou intramusculaire, est comprise normalement entre 10 et 100 mg/ml et est, par exemple, de l'ordre de 25 mg/ml, exprimée en base libre. Eventuellement, on peut diluer la solution avant emploi avec, par exemple, une solution saline isotonique ou une solution de dextrose. Les solutions convenant pour une perfusion lente continue peuvent présenter une concentration de ranitidine de 0,1 à 2,0 mg/ml, de préférence de 0,5 à 1,0 mg/ml, exprimée en base libre. Les solutions pour perfusion continue lente peuvent être présentées sous cette forme, par exemple en flacons de 50 à 100 ml, ou elles peuvent être présentées sous une forme plus concentrée, c'est-à-dire de 10 à 100 mg/ml, par exemple 25 mg/ml, en vue d'une dilution ultérieure avant utilisation, par exemple avec une solution saline isotonique ou une solution de dextrose.

On prépare commodément les compositions aqueuses pour administration parentérale en dissolvant la ranitidine et/ou un ou plusieurs de ses sels physiologiquement acceptables et des excipients dans une eau appropriée pour injection. La solution, dans laquelle on a commodément diffusé un gaz inerte tel que l'azote, est stérilisée, de préférence par filtration, et ensuite conditionnée sur un mode aseptique dans des récipients convenables tels que des ampoules, des fioles ou des récipients pour perfusion, sous une atmosphère d'azote. En variante, on peut stériliser la composition en fin de traitement, par exemple par chauffage.

Un autre mode de réalisation préféré de l'invention est une composition aqueuse pour administration orale. Une telle composition peut comprendre la ranitidine et/ou un ou plusieurs de ses sels physiologiquement acceptables dissous dans l'eau, ensemble avec des sels tampons, un agent de conservation et un agent de rehaussement

de la viscosité. Facultativement, la composition peut contenir d'autres excipients classiques tels qu'un édulcorant, un agent de saveur et/ou des adjuvants d'aromatisation.

Parmi les sels tampons convenables pour des compositions orales, on peut citer le dihydrogéné-o-phosphate de potassium et l'hydrogéné-o-phosphate disodique ou l'acide citrique et l'hydrogéné-o-phosphate disodique.

Comme exemples d'agents de rehaussement de la viscosité, on peut citer la gomme de xanthane, le sorbitol, le glycérol, le saccharose ou un dérivé cellulosique tel que la carboxyméthylcellulose, ou un éther de cette dernière tel qu'un éther alkylé et/ou hydroxyalkylé de cellulose, par exemple l'hydroxypropylcellulose.

Comme agents de conservation appropriés, on peut citer les hydroxybenzoates d'alkyle tels que les hydroxybenzoates de méthyle, éthyle, propyle et/ou butyle.

Les édulcorants convenables sont la saccharine sodique, le cyclamate de sodium, le sorbitol et le saccharose.

La concentration de ranitidine dans la composition orale exprimée en base libre est commodément de 20 à 400 mg par 10 ml, par exemple de 20 à 200 mg par 10 ml et plus particulièrement 150 mg par dose de 10 ml.

On prépare commodément les compositions aqueuses pour administration par voie orale en ajoutant une solution aqueuse de ranitidine et/ou d'un ou plusieurs de ses sels ensemble avec les autres excipients à une solution ou dispersion aqueuse de l'agent de rehaussement de la viscosité.

Les compositions aqueuses selon l'invention sont préparées, de préférence, avec la ranitidine sous la forme de son chlorhydrate.

Les exemples suivants servent à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée. Dans ces exemples, les proportions relatives de chlorhydrate de ranitidine et de sels tampons sont telles que le pH de la composition soit d'environ 7.

#### *Injection de ranitidine pour administration intraveineuse (25 mg/ml)*

##### *Exemple 1*

	mg/ml
Chlorhydrate de ranitidine	28
Dihydrogéné-o-phosphate de potassium	0,96
Hydrogéné-o-phosphate disodique anhydre	2,4
Phénol Codex	5
Eau q.s.p. 1 ml pour injection Codex	

On dissout dans l'eau d'injection le chlorhydrate de ranitidine, les sels tampons et le phénol. On diffuse de l'azote dans la solution, on stérilise par filtration et ensuite on conditionne de façon aseptique dans des fioles, sous atmosphère d'azote, et on ferme hermétiquement à l'aide d'un dispositif de fermeture convenable.

##### *Exemple 2*

	mg/ml
Chlorhydrate de ranitidine	28
Dihydrogéné-o-phosphate de potassium	0,96
Hydrogéné-o-phosphate disodique anhydre	2,4
Chlorure de sodium Codex	1,6
Eau q.s.p. 1 ml pour injection Codex	

On prépare une solution aqueuse de chlorhydrate de ranitidine, de sels tampons et de chlorure de sodium en utilisant l'eau pour injection. On diffuse dans la solution de l'azote, on stérilise par filtration et on conditionne de façon aseptique dans des ampoules sous atmosphère d'azote.

#### *Composition liquide de ranitidine pour administration par voie orale (150 mg/10 ml)*

##### *Exemple 3*

	% pds/vol.
Chlorhydrate de ranitidine	1,68
Hydroxypropylméthylcellulose	q.s.
Parabènes (agents de conservation)	q.s.
Dihydrogéné-o-phosphate de potassium	0,095
Hydrogéné-o-phosphate disodique anhydre	0,350
Agent(s) édulcorant(s)	q.s.
Agent de saveur	q.s.
Eau purifiée Codex q.s.p. 100 ml	

On ajoute avec mélange une solution de chlorhydrate de ranitidine ensemble avec les autres excipients, à l'exception de l'hydroxypropylméthylcellulose, dans l'eau purifiée à une dispersion de l'hydroxypropylméthylcellulose dans l'eau purifiée.

#### *Compositions de ranitidine pour perfusion intraveineuse lente*

	<i>Exemple 4</i>	<i>Exemple 5</i>
	Pour une perfusion de 50 ml	Pour une perfusion de 100 ml
	mg/ml	mg/ml
Chlorhydrate de ranitidine	1,12	0,56
Acide citrique Codex	0,3	0,3
Hydrogéné-o-phosphate disodique anhydre	1,8	1,8
Chlorure de sodium Codex	4,5	4,5
Eau pour injection Codex	q.s.p. 50,0 ml	q.s.p. 100,0 ml

On prépare une solution aqueuse du chlorhydrate de ranitidine, des sels tampons et du chlorure de sodium en utilisant l'eau pour injection. On diffuse de l'azote dans la solution, on remplit des récipients appropriés pour administrer la solution par perfusion intraveineuse lente, et on stérilise en autoclave.