

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 79 27070

(54) Médicament antiglaucomeux à base d'acétazolamide ou de méthazolamide.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 31/38.

(22) Date de dépôt..... 31 octobre 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 8-5-1981.

(71) Déposant : STOCLET Alain et ASSIER DE POMPIGNAN Pierre-Jean, résidant en France.

(72) Invention de : Alain Stoclet et Pierre-Jean Assier de Pompignan.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Kessler,
14, rue de Londres, 75441 Paris Cedex 09.

La présente invention a pour objet un médicament à base de sulfonamide actif dans la prévention et le traitement des maladies oculaires, et plus spécialement du glaucome.

Les sulfonamides du type de l'acétazolamide sont déjà utilisés en pharmacie, notamment dans des médicaments antiglaucomateux.

Cependant, ils ont été proposés à ce jour seulement pour des médications par voie générale. En principe, ils ne sont administrés que par injection ou par voie buccale et, dans ce cas, sous forme de sels de sodium solubles.

Conformément à l'invention, il est proposé d'utiliser dans la prévention et le traitement des affections oculaires, et plus particulièrement du glaucome, un médicament antiglaucomateux caractérisé en ce qu'il contient comme agent actif de l'acétazolamide ou du méthazolamide en solution dans un milieu aqueux à pH compris entre 6 et 9,5 pour administration locale.

De préférence le pH est compris entre 7 et 9, l'acétazolamide étant avantageusement en solution dans une solution aqueuse d'un acide aminé tel que la L lysine base. Cependant d'autres acides aminés à fonction basique prédominante peuvent également convenir, comme l'arginine ou l'histidine, et l'acétazolamide peut même être mis en solution à un pH du même ordre dans d'autres sortes de solutions tampons, à base de borate ou de phosphate notamment.

Le médicament de l'invention peut être utilisé en traitements oculaires locaux sous forme de collyres, de pommades ou de suspensions ophtalmologiques, en mélange avec les excipients usuels.

On a constaté en particulier que le médicament selon l'invention, administré sous forme de collyre dosé de 0,2 à 10%, et de préférence de 1 à 5% en poids d'acétazolamide, permet de traiter efficacement le glaucome, sans entraîner les effets secondaires qui sont à déplorer dans les traitements classiques par injection ou par voie buccale, et alors que ni l'acétazolamide lui-même ni le sel de sodium ne peuvent être administrés sous cette forme.

En fait le choix des constituants et de leurs proportions, dans le médicament, résulte d'un compromis entre les différentes exigences qui permettent d'assurer son efficacité antiglaucomateuse en administration locale.

Dans le médicament de l'invention, le composé actif est en solution aqueuse à un pH suffisamment faible pour être supporté par l'oeil, et

il s'y trouve cependant en proportion relativement importante sous forme non dissociée, ce qui laisse suffisamment de composé actif sous forme d'acide libre pour assurer l'efficacité thérapeutique par pénétration dans la chambre antérieure de l'oeil et action sur la pression oculaire. A un pH trop basique, soit supérieur à une valeur de l'ordre de 9,5, la solubilité est grande mais l'ionisation est quasiment complète et l'acidité libre est faible, et les essais effectués ont montré qu'alors le médicament administré localement, sous forme de collyre, ne présentait pas une efficacité antiglaucomateuse satisfaisante. A l'inverse, la solubilité du composé actif est trop faible pour permettre un dosage efficace en solution suffisamment stable si le pH est abaissé à moins de 7 environ.

L'invention sera plus complètement illustrée par les exemples ci-après, nullement limitatifs

Exemple I

On prépare une solution aqueuse présentant la composition suivante :

Acétazolamide	1 g
Parahydroxybenzoate de Méthyle sodé	0,075 g
Solvant L lysine base isotonique stérile	q.s.p. 100 g

Le pH de cette solution est de 8,4.

Le point de congélation du solvant est abaissé de 0,52°C du fait des autres constituants.

La solution est conservée au froid, sans descendre à moins de + 4°C. Elle reste stable et limpide.

Exemple II

On dissout 5 parties en poids d'acétazolamide pur dans 95 parties en poids de solution tampon à base de L lysine base 0,5 mole/l. Après agitation à la température ambiante, on obtient une solution limpide qui reste stable et dont le pH est inférieur à 9.

Exemple III

Dans une solution tampon de phosphate monosodique à pH 6,9, plus L lysine base 0,1 mole/l, on dissout de l'acétazolamide en proportion de 1% en poids. On obtient une solution limpide et stable à température ambiante dont le pH est de 8,15.

Exemple IV

Dans une solution tampon de borate de sodium dans l'acide borique, à pH 9,0, on dissout de l'acétazolamide en proportion de

0,5g% en poids. On obtient une solution limpide et stable dont le pH est de 8,20.

Exemple V

5 Un collyre constitué d'une solution à pH 8,4 dosée à 1% en poids d'acétazolamide dans une solution tampon de L lysine base 0,1 mole/l conformément à l'exemple I est utilisée dans le traitement du glaucome chez le chien.

10 Administré au rythme de 4 instillations par jour pendant 15 jours, ce collyre conduit à une diminution significative (30%) de la tension oculaire chez l'ensemble des animaux.

Exemple VI

15 Le même collyre que dans l'exemple précédent est utilisé en clinique humaine pour le traitement du glaucome. Les essais sont effectués en double aveugle, en comparant les effets du collyre sur la tension oculaire avec ceux d'un placebo.

Les instillations sont pratiquées au rythme de 4 par jour pendant 15 jours.

20 La tension oculaire mesurée avant traitement étant de 35 en moyenne sur une trentaine de cas, elle a été abaissée à 18 en moyenne par le traitement, ce qui est supérieur de peu à la tension physiologique normale, alors qu'aucune amélioration n'était observée pour les malades ayant reçu le placebo. La baisse de tension s'accompagnait en général d'un soulagement très net des troubles pour le malade.

25 La présente invention n'est nullement limitée aux conditions particulières qui ont été spécifiées dans les exemples ci-dessus, elle englobe toutes les variantes dans le cadre des revendications ci-après.

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

1. Médicament de prévention et traitement antiglaucomateux, caractérisé en ce qu'il contient comme agent actif de l'acétazolamide ou du méthazolamide en solution dans un milieu aqueux à pH compris entre 6 et 9,5, pour administration locale.
2. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que le pH est compris entre 7 et 9.
3. Médicament selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'acétazolamide est en solution dans une solution tampon à base d'acide aminé.
4. Médicament selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'acide aminé est la L lysine base.
5. Médicament selon la revendication 1, 2, 3 ou 4, caractérisé en ce qu'il est sous forme de collyre.
6. Médicament selon la revendication 5, dosé de 0,2 à 10% en poids d'acétazolamide et de préférence de 1 à 5% en poids d'acétazolamide.