

Brevet N° **86135** GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
du **23 OCT. 1985**
Titre délivré : **17 JUIN 1986**



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SANDOZ S.A., Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle, Suisse, (1)
représentée par Monsieur Louis EMRINGER, avocat, demeurant à Luxembourg,
agissant en sa qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce **vingt-trois octobre 1900 quatre-vingt-cinq** (3)
à **17** heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
Nouvelles formulations galéniques à base de bromocriptine. (4)

A61K

2. la délégation de pouvoir, datée de **Bâle** le **16 octobre 1985**
3. la description en langue **française** de l'invention en deux exemplaires;
4. **11** planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le **23 octobre 1985**

~~déclare(n) en aucun cas la responsabilité de cette déclaration, que(n) inventeur(s) est (sont) :~~ (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet déposée(s) en (7) **Grande-Bretagne**
le **24 octobre 1984 (No. 8426922)** (8)

au nom de **la déposante** (9)
élit(élient) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
14 a, rue des Bains, B.P. 472 (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à **6** mois. (11)
Le **mandataire**

[Signature]

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

23 OCT. 1985

à **17** heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du
en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité
pays — (8) date — (9) déposant original — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

REVENDICATION DE LA PRIORITÉ

de la demande de brevet

En Grande-Bretagne

Du 24 octobre 1984

MÉMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

LUXEMBOURG

au nom de: SANDOZ S.A.

pour: Nouvelles formulations galéniques à base de bromocriptine.

La présente invention a pour objet de nouvelles formulations galéniques à base de bromocriptine et appropriées pour l'instillation oculaire, par exemple dans le traitement du glaucome.

5 La bromocriptine (également connue sous le nom de 2-bromo- α -ergocryptine et commercialisée sous forme de mésylate sous la marque déposée Parlodel ou Pravidel - cf. Merck Index, 10^{ème} édition, 1386) est un médicament dopaminergique connu. Plus récemment,
10 la bromocriptine s'est révélée être d'une utilité potentielle dans le traitement du glaucome, comme il résulte de son aptitude à provoquer une baisse de la pression intra-oculaire en fonction de la dose et du temps après instillation locale dans l'oeil du lapin à des concentrations comprises entre 0,001 et 1,0 % [(cf. Potter et coll., Fed. Proc. 41 (4) 1057, Abstract 4599 (1982) et Curr. Eye
15 Res. 2 (5), 281 - 288 (1981-82)], ainsi qu'une baisse significative de la pression intra-oculaire sans modification du diamètre de la pupille après administration par voie orale chez des sujets volontaires à des doses de 1,25 mg (Mekki et coll., Lancet 1983/I, 1250 - 1251).

20 En dépit de cette utilité potentielle, l'utilisation de la bromocriptine dans le traitement du glaucome se heurte à l'absence de toute forme appropriée pour l'administration pratique dans cette indication. En effet, administrée par voie orale la bromocriptine exerce ses autres propriétés pharmacologiques, par exemple une activité dopaminergique générale et une inhibition de la sécrétion de la prolactine. Il va de soi que ces activités seraient tout
25 à fait indésirables pour des sujets souffrant uniquement d'un glaucome.

Pour le traitement du glaucome, il est évident de choisir
30 une forme topique permettant l'instillation oculaire directe. Toutefois, pour son application pratique en clinique, une telle forme exige que les critères nécessaires de stabilité, de compliance du patient au traitement et de tolérance ainsi que la possibilité générale d'utilisation par le patient soient réunis. En ce qui concerne la bromocriptine, l'élaboration de formes destinées à l'instillation oculaire directe qui remplissent les critères énoncés ci-
35

dessus, se heurte à l'insolubilité élevée bien connue de ce médicament et de ses sels d'addition d'acides. En particulier, la bromocriptine, par exemple sous forme mésylate, se révèle insuffisamment soluble dans les milieux habituellement employés pour l'instillation oculaire, par exemple dans les formulations de gouttes ophtalmiques, pour permettre le développement d'un système d'administration pratique du médicament. Dans de tels milieux, la bromocriptine précipite rapidement lorsqu'elle est sous forme de base ou sous forme de sel, si bien qu'une telle formulation doit être préparée extemporanément et instillée immédiatement dans l'oeil.

Ce problème est soulevé par Potter dans l'article cité précédemment, qui utilise du mésylate de bromocriptine dans du glucose aqueux à 5 %. Une instillation rapide était primordiale pour que le médicament agisse. Et dans un article ultérieur faisant état de l'utilisation d'un système pour gouttes ophtalmiques à base de bromocriptine comprenant comme véhicule un mélange thiomersal/polyvinylpyrrolidone/acide méthanesulfonique/NaCl à 10 % (Lancet, 4 février 1984, 287 - 288), le même auteur attire spécifiquement l'attention sur la tolérance insatisfaisante rencontrée par le patient.

Il est évident que ce type de système serait tout à fait inapproprié pour une thérapie régulière ou l'auto-application par le patient. Le développement d'un système d'administration permettant une conservation pendant une longue période, une utilisation et une administration commodes ainsi qu'une compliance du patient au traitement et une tolérance acceptable pour le patient est essentiel pour l'utilisation pratique en thérapeutique de la bromocriptine dans le traitement du glaucome. L'absence de systèmes classiques utilisables a rendu nécessaire la recherche d'une approche innovatrice du problème.

Selon la présente invention, on a maintenant trouvé de façon surprenante que lorsque l'on utilise du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation dans des préparations lyophilisées de bromocriptine, il est possible d'obtenir des lyophilisats qui, par reconstitution dans un milieu isotonique, par exemple par dissolution, donnent des formulations parfaitement appropriées pour

l'instillation oculaire, c'est-à-dire qui sont bien tolérées lorsqu'elles sont appliquées dans l'oeil et qui sont stables de façon surprenante à la température ambiante pendant de longues périodes, c'est-à-dire des périodes de plusieurs jours ou davantage.

5 La présente invention concerne par conséquent un système d'administration de la bromocriptine, c'est-à-dire comprenant un lyophilisat et un véhicule isotonique, qui convient parfaitement pour l'instillation oculaire et qui peut être conservé pendant de
10 longues périodes, c'est-à-dire plusieurs mois ou plusieurs années, permettant ainsi sa conservation et son transport. Par ailleurs, ce système peut, aussi bien par le médecin que par le patient, être mis sous sa forme finale pour l'instillation oculaire (par reconstitution du lyophilisat avec le véhicule isotonique). De plus, étant donné que les formulations obtenues par reconstitution sont
15 elles-mêmes stables, comme indiqué ci-dessus, le système de l'invention permet également l'instillation rapide sans qu'une technique d'administration particulière soit nécessaire (par exemple en relation avec la rapidité d'instillation), avec pour conséquence une supériorité de la biodisponibilité et de l'efficacité du médicament. Les lyophilisats de l'invention et les formulations pouvant
20 être préparées directement à partir de ces lyophilisats permettent de résoudre les difficultés que représentaient notamment la compliance du patient au traitement, la tolérance et la possibilité d'utilisation rencontrées auparavant.

25 Sous son aspect le plus large, la présente invention concerne:
un lyophilisat comprenant: i) la bromocriptine ou un sel d'addition d'acides de ce composé comme substance active, ledit lyophilisat étant capable de reconstitution dans un véhicule isotonique pour
30 fournir une formulation stable appropriée pour l'instillation oculaire, par exemple dans le traitement du glaucome.

 On notera que la condition selon laquelle les formulations obtenues par reconstitution du lyophilisat de l'invention doivent être appropriées pour l'instillation oculaire, implique que les
35 constituants individuels du lyophilisat (par exemple le sel particulier lorsqu'un sel d'addition d'acide de la bromocriptine est

utilisé en tant que i), ainsi que les autres composants, par exemple les composants iii) et iv) décrits ci-après), et le véhicule utilisé pour la reconstitution, soient eux-mêmes acceptables pour l'instillation oculaire après la reconstitution, c'est-à-dire
5 qu'ils soient acceptables aux concentrations finales obtenues après reconstitution. Les sels d'addition d'acides de la bromocriptine répondant à ce critère sont ceux généralement connus comme étant appropriés pour l'utilisation en relation avec des médicaments qui doivent être appliqués par voie topique dans l'oeil; un tel sel est
10 par exemple le mésylate. Ces sels ont généralement une activité et une biodisponibilité du même ordre ou d'un ordre similaire que le composé sous forme de base.

Les formulations obtenues par reconstitution des lyophilisats de l'invention sont stables, c'est-à-dire peuvent être conservées à la température ambiante pendant des périodes supérieures à 5
15 ou 7 jours, et par exemple jusqu'à 10 jours, sans aucune détérioration observable telle que décoloration ou précipitation, en particulier sans perte significative de substance active, par exemple par précipitation ou décomposition. Ainsi, les formulations selon
20 l'invention et comprenant du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation peuvent être conservées à 5°C pendant des périodes de 7 ou 14 jours, jusqu'à 21 jours ou plus, ou à la température ambiante pendant des périodes de 5 ou 7 jours, jusqu'à 10 jours ou plus, sans aucune altération observable telle que décoloration ou
25 précipitation, et en particulier sans perte significative déterminable de substance active telle que le mésylate de bromocriptine, par exemple par précipitation ou par décomposition, de telles pertes demeurant dans des limites acceptables, c'est-à-dire de l'ordre de 10 % au plus.

30 Ceci est en contraste avec des formulations équivalentes obtenues par reconstitution de lyophilisats comprenant d'autres agents de conservation, par exemple le thiomersal, équivalents aux lyophilisats de l'invention.

Les formulations obtenues par reconstitution des lyophylisats de l'invention et comprenant du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation sont mieux acceptées par le patient et présentent en particulier une tolérance améliorée après l'instillation
5 oculaire, par rapport aux formulations obtenues par reconstitution de lyophylisats contenant d'autres agents de conservation, par exemple le thiomersal, comme l'ont démontré les résultats des tests d'irritation aiguë de l'oeil chez les animaux, ou la tolérance observée chez le patient ou rapportée par ce dernier à l'occasion de
10 tests effectués en clinique.

Conformément à ce qui précède, la présente invention concerne sous un aspect plus spécifique: un lyophylisat comme défini précédemment comprenant ii) du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, ainsi que:
15 un lyophylisat comprenant i) la bromocriptine ou un sel d'addition d'acide de ce composé comme substance active, et ii) du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, ledit lyophylisat étant capable de reconstitution dans un véhicule isotonique pour donner une formulation appropriée pour l'instillation oculaire, par exemple dans le traitement du glaucome.
20

Dans les lyophylisats de l'invention, i) est de préférence du mésylate de bromocriptine. Les lyophylisats préférés de l'invention contiennent du chlorure de benzalkonium comme seul agent de conservation. Le chlorure de benzalkonium est le nom employé communément pour désigner un mélange connu de sels d'ammonium quaternaires de formule généralisée $C_6H_5-CH_2-NR(CH_3)_2.Cl$, dans laquelle R signifie des groupes alkyle en C₈-C₁₈ - cf. Fiedler-Lexikon der Hilfsstoffe, 2ème édition, Vol. I, p. 169.
25

Les lyophylisats particulièrement préférés selon l'invention comprennent: iii) un acide lyophylisable, i) un sel d'addition d'acide de la bromocriptine avec ledit acide, et iv) une matrice pour lyophylisat (lesdits composants i), iii) et iv) devant forcément répondre aux critères énoncés plus haut exigés pour l'instillation oculaire).
30

Dans les lyophilisats de l'invention, le composant iii) préféré est l'acide méthane-sulfonique, i) étant le mésylate de bromocriptine.

5 Les composants iv) préférés sont en particulier les matrices polymères telles que les polyvinylpyrrolidones. Les polyvinylpyrrolidones appropriées pour être utilisées comme matrices sont connues et sont disponibles sur le marché, par exemple sous la marque déposée Kollidon - cf. Fiedler-Lexikon der Hilfsstoffe, 2ème édition, Vol. I, pp. 526 et 527 et Vol. II, pp. 748 - 750. Une
10 polyvinylpyrrolidone préférée pour l'utilisation dans les lyophilisats de la présente invention est le produit commercialisé sous la marque Kollidon 17 PF par la société BASF AG, 6700 Ludwigshafen/RG, RFA.

Les composants i) et ii) sont de préférence présents dans
15 les lyophilisats de l'invention dans un rapport d'environ 1:0,1 à 2,0, plus particulièrement dans un rapport d'environ 1:0,5 à 1,5, tout particulièrement dans un rapport d'environ 1:1 partie en poids par rapport à la quantité de bromocriptine base dans i). L'acide
20 iii) est présent avantageusement en une quantité telle que la formulation obtenue par reconstitution ait un pH compris entre environ 3,5 et environ 4,5, de préférence un pH d'environ 4,0.

Les composants i) et iii) sont avantageusement présents dans un rapport d'environ 1:0,1 à 1,0, de préférence dans un rapport compris entre 1:0,1 et 0,5 environ, plus particulièrement dans
25 un rapport d'environ 1:0,3 partie en poids par rapport à la quantité de bromocriptine base dans i). Les composants i) et iv) sont avantageusement présents dans un rapport d'environ 1:25 à 500, de préférence d'environ 1:50 à 200, en particulier d'environ 1:100 parties en poids par rapport à la quantité de bromocriptine base dans i).

30 Les lyophilisats de l'invention contiennent avantageusement entre environ 0,1 et environ 5,0 %, de préférence entre environ 0,5 et environ 2,0 %, plus spécialement environ 1,0 % en poids de bromocriptine base ou une quantité équivalente d'un sel d'addition d'acide de ce composé.

Pour les besoins de l'instillation oculaire, les lyophilisats de l'invention sont mis avantageusement sous une forme unitaire fixe, c'est-à-dire sous forme de portions distinctes, chacune d'entre elles contenant une quantité préalablement déterminées de lyophilisat, et par conséquent une quantité préalablement déterminée de substance active, par exemple le mésylate de bromocriptine. Chaque forme unitaire fixe est destinée à la reconstitution en utilisant un volume déterminé au préalable d'un véhicule isotonique, ce qui permet d'obtenir une formulation pour l'instillation oculaire comprenant la substance active, par exemple le mésylate de bromocriptine, à une concentration préalablement déterminée.

Chaque forme unitaire fixe comprend avantageusement entre environ 1,0 et environ 100 mg de lyophilisat, destiné par exemple à la reconstitution dans un véhicule isotonique, dans un rapport par exemple d'environ 1 mg de lyophilisat: environ 0,05 à environ 0,01 ml de véhicule, de préférence dans un rapport d'environ 1 mg de lyophilisat à environ 0,04 ou plus particulièrement 0,02 ml de véhicule. Une forme unitaire fixe appropriée peut comprendre par conséquent 100 mg de lyophilisat pour la reconstitution dans 4 ou 2 ml de véhicule, ou 50 mg pour la reconstitution dans 2 ou 1 ml de véhicule. Lorsque le lyophilisat contient par exemple environ 1 % en poids de bromocriptine base ou une quantité équivalente d'un sel d'addition d'acide de ce composé, la formulation obtenue pour l'instillation contient (l'équivalent de) environ 0,025 % ou environ 0,05 % de bromocriptine base.

De manière appropriée, la formulation reconstituée sera administrée sous forme de gouttes, par exemple sous la forme d'un traitement à une seule goutte, chaque goutte contenant par exemple environ 0,05 ml, ou encore par exemple environ 0,02 à environ 0,08 ml. La formulation obtenue par reconstitution a donc par exemple un volume de 1,0 ml, ce qui permet d'effectuer par exemple environ 20 traitements individuels. Lorsque la formulation reconstituée doit être administrée à un seul patient, par exemple en plusieurs fois sur une période de plusieurs jours, il est primordial que la formulation demeure stable pendant toute la période de traitement et

dans ce contexte, en termes de stabilité des formulations reconstituées, la présente invention revêt une importance toute particulière.

5 Comme cela a été indiqué précédemment, ces formes unitaires fixes peuvent par exemple comprendre la quantité nécessaire de lyophilisat dans une ampoule séparée ou dans une chambre séparée d'un dispositif d'instillation oculaire à chambres jumelées par exemple comme décrit ci-après.

10 Les lyophilisats de l'invention peuvent être préparés selon les techniques classiques de lyophilisation connues dans ce domaine, par exemple en mettant intimement un composé i) comme défini précédemment et un composé ii) comme défini précédemment, avantageusement ensemble avec un composé iii) comme défini précédemment et un composé iv) comme défini précédemment, en solution ou en suspension dans un milieu aqueux, par exemple dans de l'eau distillée à usage pharmaceutique, et en lyophilisant la solution ou la suspension obtenue.

15 Pour l'instillation, les lyophilisats de l'invention sont reconstitués dans un véhicule isotonique, par exemple une solution isotonique. Pour l'utilisation dans la pratique, par conséquent, les lyophilisats sont fournis à l'utilisateur, c'est-à-dire à la personne qui va procéder à l'instillation, par exemple le patient, avec le véhicule isotonique dans lequel le lyophilisat doit être reconstitué.

25 Selon une autre forme de mise en oeuvre, la présente invention concerne également un kit, un conditionnement ou un dispositif distributeur contenant ou comprenant a) un lyophilisat selon la présente invention et b) un véhicule isotonique approprié pour l'instillation oculaire, les composés a) et b) se trouvant séparément dans ledit système.

30 Le véhicule b) peut comprendre par exemple un sucre isotonique, par exemple une solution de glucose. Le véhicule b) comprend de préférence une solution isotonique de sel. Il comprend de préférence une solution isotonique de chlorure de sodium.

Le lyophilisat a) et le véhicule b) sont de préférence tous les deux présents sous une forme unitaire fixe dans ledit kit, conditionnement ou dispositif distributeur, la quantité de b) dans chaque forme unitaire fixe étant suffisante pour reconstituer une forme unitaire fixe de i). Les quantités et les proportions relatives de a) et de b) appropriées correspondent à celles décrites précédemment.

Les kits, conditionnements et dispositifs distributeurs appropriés comprennent, comme indiqué ci-dessus, par exemple les composants a) et b) dans des récipients séparés. Selon une autre possibilité, les composants a) et b) sont mis dans des chambres ou des compartiments séparés d'un même récipient. De préférence, les kits, conditionnements ou dispositifs distributeurs sont également pourvus de moyens destinés à faciliter la réunion dudit lyophilisat a) et dudit véhicule b), par exemple lorsque a) et b) se trouvent dans les compartiments séparés d'un même récipient, par exemple une pipette ou un dispositif similaire. Lorsque a) et b) sont maintenus dans des chambres ou des compartiments séparés d'un même récipient, ce dernier peut avoir par exemple la forme d'un réservoir pour dispositif distributeur de gouttes pour les yeux à chambres jumelées, analogue au réservoir des seringues à chambres jumelées, dans lequel a) et b) sont maintenus séparés avant d'être utilisés et ledit réservoir étant pourvu de moyens permettant de réunir rapidement a) et b) et de les agiter pour provoquer la reconstitution. De tels récipients sont connus dans la technique. Habituellement, le réservoir est fourni séparément et est pourvu de moyens permettant de fixer à l'une des extrémités le dispositif distributeur, par exemple un compte-gouttes pour les yeux, et/ou des moyens permettant d'introduire un piston plongeur à l'autre extrémité. Selon une variante, le réservoir est divisé en deux compartiments par une paroi intermédiaire élastique mobile à l'intérieur du réservoir, par exemple en matière plastique ou en caoutchouc. Le réservoir comporte sur le côté un conduit allant de la paroi intermédiaire vers l'extrémité du réservoir où doit être adapté le compte-gouttes. Lorsqu'on actionne le piston, la paroi intermédiaire est déplacée

5 jusqu'à une position adjacente du conduit, au-delà de l'entrée du conduit. Dans cette position, le conduit permet la communication entre les deux compartiments. Si l'on continue d'actionner le piston, le contenu du compartiment comprimé par le piston est propulsé dans le compartiment comportant le compte-gouttes. Une nouvelle action sur le piston après avoir mélangé le contenu des deux compartiments, provoque l'écoulement de la formulation par le compte-gouttes. Pour la mise en oeuvre de la présente invention, a) se trouve de préférence dans le compartiment comportant le compte-gouttes et b) dans l'autre compartiment.

10 La présente invention concerne également une préparation pour l'instillation oculaire qui comprend un lyophilisat selon l'invention reconstitué dans un véhicule isotonique comme décrit précédemment.

15 Les exemples suivants illustrent la présente invention:

Exemples

20 1. Lyophilisat de bromocriptine

20

	<u>Ingrédients</u>	<u>Quantité</u>
	A) Mésylate de bromocriptine	1,806 g
	B) Eau distillée	env. 2,5 litres
25	C) Acide méthanesulfonique à 10 %	4,8 g
	D) Kollidon 17 PF	150,0 g
	E1) Chlorure de benzalkonium	1,575*g dans
	E2) Eau distillée	20,0 g
	F) Eau distillée q.s.p.	3,0 litres

30

* plus un excès de 5 % en raison des pertes durant l'opération.

Sous agitation, on met A en suspension dans B et on ajoute ensuite C, puis D. On dissout E¹ dans E² en chauffant légèrement et on ajoute E¹ + E² à A + B + C + D. On ajoute enfin F au volume final indiqué, et on soumet le tout à une double filtration en utilisant un appareil de filtration Millipore 142 mm et un filtre Pall Ultipore, NM 0,2 µ, la seconde filtration étant effectuée sous une pression de 0,5 bar (point d'ébullition = 2,6 bar). On verse le filtrat obtenu par portions de 2,0 ml dans des flacons d'une contenance de 10 ml et on le lyophilise en utilisant un appareil Usifroid SMH. On introduit ensuite du gaz dans les flacons et on les ferme dans un séchoir à congélation. Toute l'opération est effectuée dans des conditions stériles appropriées. Chaque flacon contient du lyophilisat de bromocriptine selon l'invention comprenant A, C, D et E¹ dans les quantités suivantes: A) 1,204 mg (1,147 mg de mésylate = 1 mg de base; la quantité de mésylate comprend un excès de 5 %); C) 0,32 mg; D) 100 mg; E¹) 1,05 mg.

2. Véhicule isotonique

Comme véhicule isotonique pour la reconstitution du lyophilisat mentionné ci-dessus, on emploie une solution isotonique de NaCl à usage pharmaceutique. On met cette solution dans des flacons sous une forme unitaire fixe. Chaque flacon contient 2 ou 4 ml de véhicule.

25

3. Reconstitution de 1 avec 2

On effectue la reconstitution du lyophilisat 1 avec le véhicule 2 en introduisant ce dernier dans les flacons qui contiennent 1, par exemple au moyen d'une seringue ou d'une pipette et, si nécessaire, en secouant. On obtient une solution limpide incolore ayant un pH d'environ 3,63 et une concentration en bromocriptine base de 0,05 % ou 0,025 % environ, la solution étant appropriée pour l'instillation oculaire.

30

4. Essai de stabilité

La détermination de la stabilité des lyophilisats selon l'invention après la reconstitution, est, de façon appropriée, effectuée conformément aux méthodes classiques, en utilisant par exemple des compositions d'essai qui contiennent le lyophilisat 1 dissous dans 10 ml de véhicule isotonique décrit au point 2. On a constaté que ces compositions sont essentiellement stables, par exemple qu'elles peuvent être conservées jusqu'à 3 semaines à 5°C et jusqu'à 10 jours à température ambiante, sans détérioration ou précipitation visibles. Dans un tel essai, on a trouvé que la perte de substance active, par exemple par décomposition telle que déterminée par la technique HPLC courante, était par exemple de l'ordre de 10 % ou moins après 10 jours à environ 21°C, ou de l'ordre de 5 % ou moins après 21 jours à environ 5°C.

REVENDEICATIONS

- 1.- Un lyophilisat comprenant
5 i) la bromocriptine ou un sel d'addition d'acide de ce composé comme substance active, ledit lyophilisat étant capable de reconstitution dans un véhicule isotonique pour donner une formulation stable appropriée pour l'instillation oculaire.
- 2.- Un lyophilisat selon la revendication 1 comprenant
10 ii) du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation.
- 3.- Un lyophilisat comprenant
i) la bromocriptine ou un sel d'addition d'acide de composé comme substance active, et
15 ii) du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, ledit lyophilisat étant capable de reconstitution dans un véhicule isotonique pour donner une formulation appropriée pour l'instillation oculaire.
- 4.- Un lyophilisat selon les revendications 2 ou 3 comprenant
20 ii) du chlorure de benzalkonium comme unique agent de conservation.
- 5.- Un lyophilisat selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 comprenant
iii) un acide lyophilisable,
25 i) un sel d'addition d'acide de la bromocriptine avec ledit acide, et
iv) une matrice pour lyophilisat.
- 6.- Un lyophilisat selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que i) est le mésylate de bromocriptine, iii) est l'acide méthane-sulfonique et iv) signifie une matrice polymère.
30
- 7.- Un lyophilisat selon la revendication 6, caractérisé en ce que iv) est une polyvinylpyrrolidone.

- 8.- Un lyophilisat selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisé en ce que i) et ii) sont présents dans un rapport d'environ 1:0,1 à 2,0 parties en poids par rapport à la quantité de bromocriptine base dans i).
- 5 9.- Un lyophilisat selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisé en ce que i) et iii) sont présents dans un rapport d'environ 1:0,1 à 1,0 partie en poids par rapport à la quantité de bromocriptine base dans i).
- 10 10.- Un lyophilisat selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, caractérisé en ce que i) et iv) sont présents dans un rapport d'environ 1:25 à 500 parties en poids par rapport à la quantité de bromocriptine base dans i).
- 15 11.- Un lyophilisat selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend entre environ 0,1 et environ 5,0 % en poids de bromocriptine base ou une quantité équivalente d'un sel d'addition d'acide de ce composé.
- 20 12.- Un lyophilisat selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il se présente sous une forme unitaire fixe comprenant entre environ 1,0 et environ 100 mg de lyophilisat par forme unitaire.
- 25 13.- Un kit, conditionnement ou dispositif distributeur contenant ou comprenant a) un lyophilisat selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et b) un véhicule isotonique approprié pour l'instillation oculaire, les composants a) et b) se trouvant séparément dans ledit kit, conditionnement ou dispositif distributeur.
- 30 14.- Un kit, conditionnement ou dispositif distributeur selon la revendication 13, caractérisé en ce que le véhicule b) comprend une solution isotonique d'un sel anionique.
- 15.- Une formulation pour l'instillation oculaire, caractérisée en ce qu'elle comprend a) un lyophilisat selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, reconstitué dans b) un véhicule isotonique tel que défini à la revendication 13 ou 14.

- 16.- Un kit, conditionnement, dispositif distributeur ou formulation selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, comprenant a) et b) dans le rapport environ 1 mg de a): environ 0,05 à environ 0,01 ml de b).
- 5 17.- Un kit, conditionnement, dispositif distributeur ou formulation selon la revendication 16, caractérisé en ce que a) comprend environ 1,0 % en poids de bromocriptine base ou une quantité équivalente d'un sel d'addition d'acide de ce composé.