

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 08.03.93.

③0 Priorité : 07.07.92 GB 9214390.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 30.07.93 Bulletin 93/30.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche : *Le rapport de recherche n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société dite: FISONS PLC — GB.*

⑦2 Inventeur(s) : *Baskeyfied Lewis James, Jay Graham  
Frederick et Probert Steven Paul.*

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : *Cabinet Simonnot.*

⑤4 Compositions pharmaceutiques aqueuses de cromoglycate sodique.

⑤7 L'invention concerne l'industrie pharmaceutique.  
Elle a pour objet une composition pharmaceutique com-  
prenant une solution aqueuse sensiblement limpide, qui a  
une viscosité de moins de 10 mPa.s et qui contient 3,5 à  
5% p/v de 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propane-2-ol,  
ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,  
comme constituant actif et du glycérol, la concentration en  
ions des métaux des groupes IIA, IB, IIB et IVB du tableau  
périodique ou des métaux de transition étant inférieure à  
20 ppm.

La composition convient spécialement pour le traitement  
des affections de l'œil.

FR 2 686 513 - A1



La présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques et des procédés pour les préparer.

Le sel disodique du 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propane-2-ol, dit ci-après cromoglycate sodique, est connu comme hautement efficace dans le traitement d'états allergiques de l'oeil, du nez, du tractus gastro-intestinal et des poumons. Le brevet anglais n° 1 399 834 décrit un procédé pour la préparation de solutions aqueuses limpides de cromoglycate sodique qui sont utiles pour le traitement de ces états.

La demande de brevet international n° WO 90/13284 décrit des solutions de cromoglycate sodique qui sont rendues visqueuses par la présence d'un carbomère (un polymère de l'acide acrylique réticulé par un polyéther polyalcénylique) comme agent modifiant la viscosité.

La demande de brevet européen EP-A-413 583 décrit des solutions aqueuses de cromoglycate sodique contenant entre autres plus de 20 ppm d'ions de métaux des groupes IIA, IB, IIB et IVB du tableau périodique et de métaux de transition.

Il est toutefois souhaitable que les compositions destinées au traitement des états allergiques, spécialement de ceux de l'oeil, contiennent le nombre minimum d'excipients nécessaires.

Néanmoins, dans les compositions pour le traitement de l'oeil, il est habituel de combiner une solution aqueuse de cromoglycate sodique avec un agent modifiant la tonicité pour atténuer l'irritation lors de l'administration du médicament. Le chlorure de sodium est largement utilisé comme agent modifiant la tonicité et son utilisation dans les solutions de cromoglycate sodique a été décrite dans le brevet anglais précité.

Bien que le chlorure de sodium puisse être

utilisé comme agent modifiant la tonicité pour les solutions aqueuses de cromoglycate sodique lorsque la concentration en cromoglycate sodique est relativement faible, la Demanderesse a découvert qu'à des concentrations plus  
5 élevées en cromoglycate sodique ou que lors d'un repos pendant une longue durée, cet excipient peut provoquer une précipitation indésirable du cromoglycate sodique. En particulier, le chlorure de sodium provoque une baisse de solubilité du cromoglycate sodique en solution aqueuse qui  
10 est spécialement inacceptable pour les concentrations en cromoglycate sodique de plus de 2% p/v. Ici et ailleurs dans le mémoire, la concentration en constituant actif est rapportée au point anhydre du cromoglycate sodique.

La Demanderesse a découvert que les agents non  
15 ioniques modifiant la tonicité sont beaucoup plus satisfaisants pour maintenir la solubilité du cromoglycate sodique aux concentrations élevées en solution aqueuse. Néanmoins, beaucoup des substances non ioniques qui sont décrites comme utiles à titre d'agents modifiant la tonicité  
20 se sont révélées avoir d'autres propriétés indésirables. Le polyéthylène-glycol et le polypropylène glycol ont été décrits comme provoquant des réactions allergiques dans l'oeil chez certains patients. De surcroît, le polyéthylène-glycol peut dans certains cas être incompatible avec les  
25 matières plastiques utilisées pour fabriquer le récipient pour le médicament. Les sucres, comme le lactose, le saccharose, le manitol et le sorbitol, sont de bons milieux de croissance pour les micro-organismes et, à ce titre, ne sont, en l'absence d'une concentration élevée d'un  
30 conservateur ou d'un stérilisant antimicrobien, pas des excipients d'usage idéal pour les compositions pharmaceutiques à administrer dans l'oeil.

La Demanderesse a découvert avec surprise que le glycérol peut être utilisé comme agent modifiant la tonicité  
35 pour les solutions aqueuses de cromoglycate sodique, laquelle substance ne possède aucune des propriétés indésirables précitées du chlorure de sodium, ni les

propriétés indésirables des autres agents non ioniques modifiant la tonicité précités.

Par conséquent, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique comprenant une solution aqueuse  
5 sensiblement limpide ayant une viscosité de moins de 10 mPa.s et contenant 3,5 à 5% p/v de 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propane-2-ol, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comme constituant actif et du glycérol, la concentration en ions des métaux  
10 des groupes IIA, IB, IIB et IVB du tableau périodique ou des métaux de transition étant inférieure à 20 ppm.

La Demanderesse préfère que la composition contienne du cromoglycate sodique comme constituant actif.

La composition contient de préférence 4% p/v de  
15 constituant actif.

La composition doit contenir le glycérol comme agent modifiant la tonicité en une concentration appropriée pour l'administration dans l'oeil, par exemple de façon que la solution soit isotonique avec le liquide lacrymal.

20 Les liquides de l'organisme, notamment le sang et le liquide lacrymal, ont normalement une pression osmotique qui correspond à celle du chlorure de sodium à 0,9%.

Le chlorure de sodium à 0,9% peut être qualifié d'iso-osmotique (isotonique) avec les liquides  
25 physiologiques. La concentration en soluté peut être exprimée en osmoles ou milliosmoles, bien qu'il soit préférable d'exprimer les concentrations en osmolarité et osmolalité ou moles de particules de soluté; l'osmolarité est la concentration exprimée par litre de solution et  
30 l'osmolalité est la concentration par kilogramme d'eau. L'osmolarité mesurée du chlorure de sodium aqueux à 0,9% p/v et du plasma est d'environ 290 millimoles par kilogramme.

Pour une composition comprenant 4% de cromoglycate sodique, la Demanderesse préfère que le  
35 glycérol soit utilisé à une concentration de 0,85 à 3,4% p/v, de préférence de 1,3 à 2,1% p/v et spécialement de 1,7% p/v. Le cromoglycate sodique a une tonicité

d'environ 22 mosm par pour cent de concentration en solution. Dès lors, par exemple, aux concentrations inférieures en cromoglycate sodique, une quantité quelque peu plus importante d'agent modifiant la tonicité est  
5 appropriée.

La viscosité de la solution à la température ambiante doit être inférieure à 10 mPa.s, de préférence inférieure à 5 mPa.s. Il est particulièrement préféré que la viscosité ne diffère pas appréciablement de celle de  
10 l'eau.

De surcroît, la composition peut également contenir une proportion efficace d'un agent chélatant ou séquestrant pharmaceutiquement acceptable. Des agents chélatants ou séquestrants appropriés sont notamment la  
15 carboxyméthylcellulose sodique, l'acide citrique, tartrique ou phosphorique et les composés aminocarboxyliques, de préférence l'acide éthylènediaminetétraacétique et ses sels, spécialement son sel disodique. D'autres exemples sont notamment la glycine et ses dérivés, par exemple la  
20 N,N-dihydroxyéthylglycine et ses sels, comme son sel de sodium.

La concentration de l'agent chélatant ou séquestrant peut varier considérablement, mais doit en tout cas être telle qu'elle assure qu'il n'y ait pas de  
25 précipitation des sels métalliques du constituant actif. Une concentration appropriée peut s'échelonner de 0,01% à 0,1%, bien que lorsque la concentration en ions métalliques est très faible (par exemple inférieure à 0,4 ppm), l'agent chélatant ou séquestrant puisse être supprimé, si la chose  
30 est souhaitée. Par le terme "ions métalliques", on entend les ions des métaux des groupes IIA, IB, IIB, IVB et des métaux de transition du tableau périodique. Les ions  $Pb^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  et  $Zn^{2+}$  sont particulièrement nuisibles en concentrations supérieures à 20 ppm.

35 La composition peut, si la chose est souhaitée, contenir une proportion efficace d'un agent conservateur ou stérilisant antimicrobien pharmaceutiquement acceptable. Des

agents conservateurs antimicrobiens appropriés sont notamment les sels d'ammonium quaternaire pharmaceutiquement acceptables. Les agents conservateurs préférés parmi les composés d'ammonium quaternaire sont les chlorures  
5 alcoylbenzyltriméthylammonium et leurs mélanges, par exemple celui connu sous le nom générique de "chlorure de benzalkonium". L'agent conservateur peut être utilisé à une concentration d'environ 0,005% à 0,1% p/v, de préférence de 0,005% à 0,05% p/v et le plus avantageusement d'environ  
10 0,01% p/v. Un autre agent conservateur approprié est le chlorbutol. La concentration en chlorbutol de la solution doit être telle que la croissance des bactéries dans la composition soit inhibée. La Demanderesse a découvert que les concentrations appropriées en chlorbutol sont  
15 supérieures à 0,25% p/v, mais que la limite supérieure pour la concentration en chlorbutol est d'environ 0,6% p/v. D'autres agents conservateurs appropriés sont décrits dans le brevet anglais n° 1 399 834.

La composition peut être préparée par les moyens  
20 habituels pour la préparation des solutions stériles. Pour le confort d'utilisation, il est préféré d'ajuster le pH de la solution dans l'intervalle de 4,5 à 7,5, de préférence de 5,5 à 7,5, plus avantageusement de 6,0 à 7,0, le plus avantageusement de 6,2 à 6,8 et spécialement à 6,5.

25 Les compositions de l'invention sont indiquées pour le traitement de la kérato-conjonctivite vernale, des symptômes oculaires du rhume des foins, de l'infiltration marginale de la cornée et de façon générale des états allergiques de l'oeil. Typiquement, une dose de 1 ou  
30 2 gouttes (c'est-à-dire d'environ 0,66 mg à 2,64 mg de constituant actif) dans l'oeil affecté jusqu'à 4 fois par jour est indiquée. En usage ophtalmique et nasal, les compositions sans conservateur peuvent être introduites dans des récipients pour application unique contenant 0,3 à  
35 0,7 ml de solution (typiquement 10 à 35 mg de constituant actif) et les compositions avec conservateur peuvent être introduites dans des récipients multidoses (en matière

plastique, par exemple en polyéthylène ou en verre) contenant 5 à 30 ml de solution.

Les compositions conformes à l'invention offrent l'avantage qu'elles sont plus stables, plus efficaces, agissent plus longtemps, sont moins allergisantes, exercent moins d'effets secondaires ou offrent d'autres propriétés avantageuses par comparaison avec d'autres compositions du constituant actif.

L'invention est illustrée sans être limitée par les exemples suivants.

EXEMPLE 1.-

Solution en gouttes ophtalmiques sans agent conservateur.

|    |                                                                                      |                 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|    | Cromoglycate sodique<br>Pharmacopée britannique                                      | 4,00% p/v       |
| 15 | Glycérol<br>Pharmacopée britannique                                                  | 1,70% p/v       |
|    | Edétate disodique<br>Pharmacopée britannique                                         | 0,01% p/v       |
| 20 | Solution d'hydroxyde de sodium (Analar) :<br>suivant besoin pour ajuster le pH à 6,5 |                 |
|    | Eau purifiée                                                                         | pour faire 100% |

Procédé.

On dissout 1600 g de cromoglycate sodique et 4 g d'édétate sodique sous agitation dans 30 litres d'eau purifiée. On ajoute 680 g de glycérol et on ajuste le pH à 6,5 avec la solution aqueuse hydroxyde de sodium 0,1 M. On porte la solution à 40 litres avec un supplément d'eau, on la stérilise par filtration et on l'introduit dans des récipients à usage unique d'un volume minimum de 0,35 ml.

30 EXEMPLE 2.-

Solution en gouttes ophtalmiques avec agent conservateur.

|    |                                                 |           |
|----|-------------------------------------------------|-----------|
|    | Cromoglycate sodique<br>Pharmacopée britannique | 2,00% p/v |
| 35 | Glycérol<br>Pharmacopée britannique             | 2,00% p/v |

- Edétate disodique  
Pharmacopée britannique 0,01% p/v
- Solution de chlorure benzalkonium  
Pharmacopée britannique 0,02% p/v
- 5 Solution d'hydroxyde de sodium (Analar) :  
suivant besoin pour ajuster le pH à 6,3
- Eau purifiée pour faire 100%

Procédé.

- On dissout 800 g de cromoglycate sodique et 4 g
- 10 d'édétate sodique sous agitation dans 30 litres d'eau  
purifiée. On ajoute 800 g de glycérol et 8 g de solution de chlorure de  
benzalkonium et on ajuste le pH à 6,3 avec de la solution  
aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1 M. On porte la solution  
à 40 litres avec un supplément d'eau, on la stérilise par
- 15 filtration et on l'introduit dans des récipients multidoses  
de 15 ml.

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

-----

1.- Composition pharmaceutique comprenant une solution aqueuse sensiblement limpide, caractérisée en ce qu'elle a une viscosité de moins de 10 mPa.s et contient 3,5 à 5% p/v de 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propane-2-ol, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comme constituant actif et du glycérol, la concentration en ions des métaux des groupes IIA, IB, IIB et IVB du tableau périodique ou des métaux de transition étant inférieure à 20 ppm.

2.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le constituant actif est le cromoglycate sodique.

3.- Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que la concentration en cromoglycate sodique est de 4% p/v.

4.- Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration en glycérol se situe entre 0,85 et 3,4% p/v.

5.- Composition suivant la revendication 4, caractérisée en ce que la concentration en glycérol se situe entre 1,3 et 2,1% p/v.

6.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le pH se situe entre 4,5, et 7,5.

7.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 6, caractérisée en ce que le pH se situe entre 6,0 et 7,0.

8.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 4,0% p/v de cromoglycate sodique, 1,7% p/v de glycérol, 0,1% d'édétate disodique et suffisamment d'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH de la solution à 6,5.

9.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend aussi une proportion efficace d'un agent

conservateur ou stérilisant antimicrobien ou des deux.

10.- Emballage pharmaceutique comprenant une composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il contient 10 à 35 mg de  
5 constituant actif sous forme dosée unitaire.