



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: A 61 K 31/335
A 61 K 31/19
A 61 K 31/44

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)

633 713**(21)** Numéro de la demande: 5667/78**(22)** Date de dépôt: 24.05.1978**(30)** Priorité(s): 25.05.1977 GB 21975/77
25.11.1977 GB 49105/77**(24)** Brevet délivré le: 31.12.1982**(45)** Fascicule du brevet
publié le: 31.12.1982**(73)** Titulaire(s):
Fisons Limited, London (GB)**(72)** Inventeur(s):
John Lawrence Worsley,
Burton-on-the-Wolds/Leics (GB)
Albert Chambers, Loughborough/Leics (GB)**(74)** Mandataire:
Kirker & Cie, Genève**(54) Composition pharmaceutique contenant de la sulfasalazine ou un aminosalicylate.**

(57) La composition pharmaceutique comprend un composé qui inhibe le dégagement des médiateurs d'anaphylaxie, tel que le cromoglycate sodique, en association avec de la sulfasalazine ou un aminosalicylate. La composition de l'invention est notamment utilisable pour le traitement des troubles gastro-intestinaux.

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé qui inhibe le dégagement des médiateurs d'anaphylaxie, comme agent actif en association avec de la sulfasalazine ou un aminosalicylate.

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent actif est un acide chromone-2-carboxylique.

3. Composition suivant l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que l'agent actif est le 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol ou un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables.

4. Composition suivant la revendication 3, caractérisée en ce que l'agent actif est le cromoglycate sodique.

5. Composition suivant l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que l'agent actif est l'acide 6,7,8,9-tétrahydro-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique, l'acide 5-(2-hydroxypropoxy)-8-propylchromone-2-carboxylique, l'acide 6,7,8,9-tétrahydro-5-hydroxy-4-oxo-10-propyl-4H-naphto-[2,3-b]pyranne-2-carboxylique ou un de leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables.

6. Composition suivant l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'aminosalicylate est l'acide 4-aminosalicylque ou l'acide 5-aminosalicylque, ou bien un de leurs sels ou esters pharmaceutiquement acceptables.

7. Composition suivant l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend de la sulfasalazine.

8. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,5 à 80 000 parties en poids de sulfasalazine par partie en poids de 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium.

9. Composition suivant la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle comprend 1 à 40 000 parties en poids de sulfasalazine.

10. Composition suivant la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle comprend 2,5 à 4000 parties en poids de sulfasalazine.

11. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,1 à 320 parties en poids de sulfasalazine par partie en poids d'acide 5-(2-hydroxypropoxy)-8-propylchromone-2-carboxylique, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium.

12. Composition suivant la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comprend 1 à 160 parties en poids de sulfasalazine.

13. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 1,25 à 16 000 parties en poids de sulfasalazine par partie en poids d'acide 6,7,8,9-tétrahydro-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique, ou d'acide 6,7,8,9-tétrahydro-5-hydroxy-4-oxo-10-propyl-4H-naphto-[2,3-b]pyranne-2-carboxylique, ou bien d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium.

14. Composition suivant la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle comprend 5 à 8000 parties en poids de sulfasalazine.

15. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,1 à 35 000 parties en poids d'aminosalicylate par partie en poids de 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium.

16. Composition suivant la revendication 15, caractérisée en ce qu'elle comprend 1,6 à 20 000 parties en poids d'aminosalicylate.

17. Composition suivant la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle comprend 4 à 2000 parties en poids d'aminosalicylate.

18. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,16 à 140 parties en poids d'aminosalicylate par partie en poids d'acide 5-(2-hydroxypropoxy)-8-propylchromone-2-carboxylique, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium.

19. Composition suivant la revendication 18, caractérisée en ce qu'elle comprend 1,6 à 80 parties en poids d'aminosalicylate.

20. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 2 à 7000 parties en poids d'aminosalicylate par partie en poids d'acide 6,7,8,9-tétrahydro-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique ou d'acide 6,7,8,9-tétrahydro-5-hydroxy-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique, ou bien d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium.

21. Composition suivant la revendication 20, caractérisée en ce qu'elle comprend 8 à 4000 parties en poids d'aminosalicylate.

22. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 250 mg à 8 g de sulfasalazine sous une forme dosée se prêtant à l'administration en une fois.

23. Composition suivant la revendication 22, caractérisée en ce qu'elle comprend 500 mg à 4 g de sulfasalazine.

24. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,1 à 3,5 g d'aminosalicylate sous une forme se prêtant à l'administration en une fois.

25. Composition suivant la revendication 24, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,2 à 2,0 g d'aminosalicylate.

26. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,1 à 500 mg de 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium, sous une forme se prêtant à l'administration en une fois.

27. Composition suivant la revendication 26, caractérisée en ce qu'elle comprend 1 à 200 mg de 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium.

28. Composition suivant la revendication 27, caractérisée en ce qu'elle comprend 1 à 50 mg de 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium.

29. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 25 mg à 2,5 g d'acide 5-(2-hydroxypropoxy)-8-propylchromone-2-carboxylique, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium, sous une forme se prêtant à l'administration en une fois.

30. Composition suivant la revendication 29, caractérisée en ce qu'elle comprend 25 à 500 mg d'acide 5-(2-hydroxypropoxy)-9-propylchromone-2-carboxylique, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium.

31. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,5 à 200 mg d'acide 6,7,8,9-tétrahydro-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique ou d'acide 6,7,8,9-tétrahydro-5-hydroxy-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique, ou bien d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium, sous une forme se prêtant à l'administration en une fois.

32. Composition suivant la revendication 31, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,5 à 100 mg d'acide 6,7,8,9-tétrahydro-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique ou d'acide 6,7,8,9-tétrahydro-5-hydroxy-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique, ou bien d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à exprimer en sel de sodium.

33. Composition suivant l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme se prêtant à l'administration par l'œsophage.

34. Composition suivant l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimés ou de dragées.

35. Composition suivant l'une des revendications 1 à 33, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un sirop, d'une suspension ou d'une dispersion.

36. Composition suivant l'une des revendications 1 à 33, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de capsules dures ou molles.

37. Composition suivant l'une des revendications 1 à 32, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de suppositoires ou de lavements.

38. Composition suivant l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition ou bien un ou plusieurs de ses constituants sont présentés sous une forme à dégagement étalé.

La sulfasalazine, ou acide 4-hydroxy-4'-(pyrid-2-ylsulfamoyl)azobenzène-3-carboxylique, a été beaucoup utilisée pour le traitement de troubles gastro-intestinaux chez les mammifères tels que l'homme et le chien, mais présente l'inconvénient de provoquer des nausées, des réactions cutanées ou des complications hématologiques, notamment de la neutropénie, de la thrombocytopénie et de l'hémolyse. Les acides aminosalicilyques et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, par exemple leurs sels et esters, appelés ci-après collectivement aminosalicylates, ont aussi déjà été utilisés sur des mammifères, mais pas pour traiter les mêmes troubles que la sulfasalazine. Les aminosalicylates présentent de même l'inconvénient de provoquer des effets secondaires indésirables. On a découvert à présent avec surprise qu'il est possible d'atténuer les effets secondaires de la sulfasalazine et des aminosalicylates en les utilisant en association avec un composé qui inhibe le dégagement des médiateurs d'anaphylaxie. De plus, l'administration de ces combinaisons est plus efficace chez certains mammifères que l'administration des constituants individuellement.

L'invention a donc pour objet une composition pharmaceutique comprenant comme agent actif un composé qui inhibe le dégagement des médiateurs d'anaphylaxie, en association avec la sulfasalazine ou un aminosalicylate.

L'agent actif ainsi défini inhibe le dégagement de médiateurs pharmacologiques qui résultent de la combinaison *in vivo* de certains types d'anticorps et d'antigènes spécifiques, par exemple de la combinaison d'un anticorps réaginique avec un antigène spécifique (voir exemple 27 du brevet anglais N° 1292601 — essai d'anaphylaxie cutanée passive chez le rat).

Les agents actifs utilisables peuvent être caractérisés par les résultats obtenus dans les essais biologiques ci-après.

On soumet d'abord le composé à l'essai d'anaphylaxie cutanée passive chez le rat. Si le composé n'exerce aucune inhibition sensible des manifestations allergiques en une dose de 20 mg/kg par voie intrapéritonéale ou intraveineuse dans cet essai, son activité est généralement trop faible. Divers autres essais biologiques peuvent être réalisés pour montrer que le composé manifeste son activité antiallergique par une inhibition du dégagement des médiateurs d'anaphylaxie plutôt, par exemple, que comme antagoniste aux organes cibles ou anticholinergique ou bien comme stimulateur de l'adénylcyclase. Par conséquent, il est possible d'effectuer des essais pour montrer si le composé antagonise l'effet de l'histamine, de la sérotonine, de l'acétylcholine et de la substance anaphylactique à réaction lente, c'est-à-dire si le composé est un antagoniste des médiateurs aux organes cibles. Ces essais sont classiques. Les agents actifs conformes à la présente invention ne sont pas des antagonistes aux organes cibles.

Les agents actifs spécifiques se retrouvent, entre autres, parmi les acides chromone-2-carboxyliques et leurs dérivés appropriés, par exemple ceux décrits dans les brevets anglais N°s 1368243, 1144905, 1230087, et dans le brevet de la République fédérale d'Allemagne N° 2553688. D'autres agents actifs figurent parmi les xanthones, par exemple celles décrites dans les brevets belges N°s 759292 et 787843 et les demandes de brevets des Pays-Bas N°s 72/09622 et 73/06958; parmi les composés décrits dans le brevet belge N° 809935; parmi les nitro-indanediones, par exemple celles décrites dans le brevet belge N° 792867; parmi les phénanthrolines, par exemple celles décrites dans le brevet belge N° 773200; parmi les azapurines, par exemple celles décrites dans le brevet belge N° 776683; parmi les oxazoles, par exemple ceux décrits dans la demande publiée de brevet allemand N° OS 2459380; parmi les flavones, par exemple celles décrites dans le brevet belge N° 823875,

et parmi les acides oxamiques décrits dans le brevet de la République fédérale d'Allemagne N° 2360193 et dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4038398.

Les chromones et composés semblables aux chromones que décrivent les brevets anglais N°s 1144905 et 1230087 et le brevet de la République fédérale d'Allemagne N° 2553688 sont particulièrement préférés. Plus spécifiquement, la titulaire préfère le 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol et ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, par exemple ses sels tels que le sel disodique, lequel est couramment appelé cromoglycate sodique ou cromolyne sodique. D'autres composés préférés sont l'acide 6,7,8,9-tétrahydro-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique, l'acide 5-(2-hydroxypropoxy)-8-propylchromone-2-carboxylique, l'acide 6,7,8,9-tétrahydro-5-hydroxy-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables.

Les dérivés pharmaceutiquement acceptables des acides chromone-2-carboxyliques ci-dessus sont notamment les sels, esters et amides pharmaceutiquement acceptables formés avec le radical acide carboxylique en position 2. Des sels appropriés sont les sels d'ammonium et de métaux alcalins (par exemple de sodium, de potassium et de lithium) et les sels formés avec des bases organiques appropriées, par exemple avec l'hydroxylamine, avec des alkylamines inférieures telles que la méthylamine ou l'éthylamine, avec des alkylamines inférieures substituées telles que des hydroxyalkylamines, comme la tris(hydroxyméthyl)méthylamine, ou avec des composés hétérocycliques azotés monocycliques simples tels que la pipéridine ou la morpholine. Des esters appropriés sont notamment les esters alkyls inférieurs simples tels que l'ester éthylique, les esters issus d'alcools à radicaux basiques, comme les di(alkyl inférieur)aminoalkanol, tels que l'ester β -(diéthylamino)éthylique, et les esters acyloxyalkyliques, par exemple les esters (acyloxy inférieur) (alkyliques inférieurs) tels que l'ester pivaloyloxyméthyl, outre les bisesters issus de dérivés dihydroxylés, par exemple d'un éther di(hydroxyalkylique inférieur) tel que l'ester bis-2-oxapropane-1,3-diyl. Les sels pharmaceutiquement acceptables des esters basiques, par exemple le chlorhydrate, conviennent également.

On préfère que la composition ne contienne qu'un seul agent actif.

Parmi les aminosalicylates, on préfère l'acide 4-aminosalicylique et l'acide 5-aminosalicylique, de même que leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables. Des sels spécifiques sont notamment les sels de sodium, de potassium et de calcium. Un ester spécifique est l'ester phénylique.

Le rapport de la sulfasalazine ou de l'aminosalicylate à l'agent actif varie de manière évidente suivant l'agent actif, l'aminosalicylate ou la sulfasalazine que comprend la composition, l'état à traiter spécifiquement et le patient. Cependant, pour des agents actifs spécifiques, on a découvert que les rapports ci-après sont appropriés, la quantité d'agent actif étant exprimé par le nombre de parties en poids du sel de sodium.

<i>Sulfasalazine</i> (parties en poids)	<i>Agent actif</i> (1 partie en poids)
(a) 0,5 à 80 000 de préférence 1 à 40 000 plus avantageusement 2,5 à 4000	1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables
(b) 0,1 à 320 de préférence 1 à 160	acide 5-(2-hydroxypropoxy)-8-8-propylchromone-2-carboxylique, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables
(c) 1,25 à 16 000 de préférence 5 à 8000	acide 6,7,8,9-tétrahydro-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique, ou

	acide 6,7,8,9-tétrahydro-5-hydroxy-4-oxo-10-propyl-4H-naphto-[2,3-b]pyranne-2-carboxylique, ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables
<i>Aminosalicylate</i> (parties en poids)	<i>Agent actif</i> (1 partie en poids)
(d) 0,8 à 35 000 de préférence 1,6 à 20 000 plus avantageusement 4 à 2000	1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables
(e) 0,16 à 140 de préférence 1,6 à 80	acide 5-(2-hydroxypropoxy)-8-propylchromone-2-carboxylique, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables
(f) 2 à 7000 de préférence 8 à 4000	acide 6,7,8,9-tétrahydro-4-oxo-10-propyl-4H-naphto-[2,3-b]-pyranne-2-carboxylique, ou acide 6,7,8,9-tétrahydro-5-hydroxy-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]-pyranne-2-carboxylique, ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables

La dose quotidienne de sulfasalazine pour l'homme s'élève, pour la plupart des fins, jusqu'à 12 g et est de préférence de 1 à 8 g et plus avantageusement de 2 à 4 g. La sulfasalazine peut être administrée 1 à 4 fois par jour.

La dose quotidienne d'aminosalicylate (à exprimer en acide libre) pour l'homme s'élève, pour la plupart des fins, jusqu'à 5 g et est de préférence de 0,4 à 3,5 g et plus avantageusement de 0,2 à 2,0 g. L'aminosalicylate peut être administré 1 à 4 fois par jour.

Chaque dose de sulfasalazine ou d'aminosalicylate peut comprendre une ou plusieurs doses unitaires, par exemple sous forme de comprimés ou capsules.

La dose quotidienne de l'agent actif varie naturellement avec la nature de l'agent actif. Cependant, pour des agents actifs spécifiques, il s'est avéré que les doses quotidiennes suivantes (à exprimer en sel de sodium) conviennent :

1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)-propane-2-ol ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables	jusque 2,0 g, de préférence 0,5 à 1 g, le plus avantageusement environ 0,8 g
acide 5-(2-hydroxypropoxy)-8-propylchromone-2-carboxylique, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables	25 mg à 10 g, de préférence 25 mg à 2 g
acide 6,7,8,9-tétrahydro-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique, ou acide 6,7,8,9-tétrahydro-5-hydroxy-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique, ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables	0,5 à 800 mg, de préférence 0,5 à 400 m 400 mg

Pour l'administration à l'homme, les compositions se présentant sous une forme dosée propre à l'administration en une fois, par exemple sous forme de doses unitaires, comprennent l'agent actif (à exprimer en sel de sodium) et la sulfasalazine ou l'aminosalicylate (à exprimer en acide libre) en les quantités mentionnées ci-après :

- a) *sulfasalazine*
jusqu'à 12 g, et de préférence 250 mg à 8 g, et plus avantageusement 500 mg à 4 g
- b) *aminosalicylate*
jusqu'à 5 g, de préférence 0,1 à 3,5 g, et plus avantageusement 0,2 à 2,0 g
- c) *1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol*
0,1 à 500 mg, de préférence 1 à 200 mg, et plus avantageusement 1 à 50 mg; on préfère particulièrement les compositions en doses unitaires comprenant jusqu'à 100 mg, du fait que des doses unitaires plus fortes peuvent tendre à accentuer l'irritation gastro-intestinale
- d) *acide 5-(2-hydroxypropoxy)-8-propylchromone-2-carboxylique*
25 mg à 2,5 g, et de préférence 25 à 500 mg
- e) *acide 6,7,8,9-tétrahydro-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]-pyranne-2-carboxylique ou acide 6,7,8,9-tétrahydro-5-hydroxy-4-oxo-10-propyl-4H-naphto[2,3-b]pyranne-2-carboxylique*
0,5 à 200 mg, et de préférence 0,5 à 100 mg

Des troubles spécifiques qu'il est possible de traiter avec avantage au moyen des compositions de l'invention sont notamment la maladie de Crohn, la gastrite atrophique, la colite ulcéreuse, la rectite, la rectocolite distale, l'ano-rectite, la maladie cœliaque, l'iléite régionale, l'ulcère gastroduodénal, l'allergie gastro-intestinale et le syndrome des intestins irritables.

Pour la préparation de compositions appropriées, l'agent actif et la sulfasalazine ou l'aminosalicylate sont associés à des adjuvants ou excipients organiques ou inorganiques pharmaceutiquement acceptables. Des exemples de tels adjuvants sont :

- pour les comprimés et dragées* : des liants tels que les matières celluloseuses, comme la cellulose microcristalline et la méthylcellulose; des agents de désagrégation tels que les amidons, comme l'amidon de maïs; des stabilisants, par exemple à l'égard de l'hydrolyse de l'agent actif; des aromatisants tels que des sucres, comme le lactose; des charges; des stéarates et des diluants inorganiques tels que le talc;
- pour les sirops, suspensions et dispersions* : un véhicule liquide dans lequel les constituants actifs peuvent être dissous ou mis en suspension, tel que l'eau, et des agents de mise en suspension tels que des dérivés celluloseux, des gommes, etc.;
- pour les capsules dures ou molles* : des diluants tels que le lactose; des agents de coulance tels que des stéarates; des matières inorganiques telles que la silice ou le talc; des stabilisants et des dispersants;
- pour les suppositoires* : des huiles naturelles ou durcies, des cires, etc., un grand nombre de bases émulsionnantes étant disponibles dans l'industrie en vue de la préparation de suppositoires, comme il en est notamment des bases vendues sous le nom de Witepsol, qui consistent en triglycérides hydrogénés de l'acide laurique en association avec les monoglycérides ajoutés, et des bases vendues sous le nom de Massupol qui consistent en esters glycéryliques de l'acide laurique avec une très faible quantité de monostéarate de glycérile;
- pour les lavements* : l'eau, le chlorure de sodium, des tampons, etc.

On préfère les compositions destinées à être administrées par la bouche (par l'œsophage) ou comme lavements, par exemple en lavements à garder.

La composition peut également contenir d'autres adjuvants et, ainsi, une composition pour la préparation de comprimés peut contenir des lubrifiants et des agents de coulance qui favorisent le pressage en comprimés, comme il en est du stéarate de magnésium, ou bien des mouillants qui favorisent la granulation, comme il en est du dioctylsulfosuccinate de sodium. Si la chose est désirée, la composition peut également contenir un colorant ou une matière colorante pharmaceutiquement acceptable et peut être enrobée suivant les techniques classiques pour l'enrobage au moyen d'une pellicule ou d'un sucre.

Si la chose est désirée, la composition ou un ou plusieurs de ses constituants peuvent être présentés sous une forme à dégagement étalé ou programmé, par exemple par enrobage de tout ou partie des particules du médicament elles-mêmes, ou de granules qui en sont faits au moyen, par exemple, de saccharose, et dont le diamètre peut atteindre 2 mm dans une couche, par exemple, de cire d'abeilles, de cire de carnauba, d'acide stéarique, d'acide palmitique, d'alcool cétylique ou de substances semblables dont on peut s'attendre qu'elles se dissoudront lentement ou seront digérées lentement ou bien agiront comme membranes semi-perméables au travers desquelles les médicaments peuvent diffuser lors de l'ingestion des compositions. Les compositions peuvent contenir des particules ou granules de médicament qui ne sont pas enrobés, en mélange avec des particules ou granules portant un ou plusieurs enrobages, et peuvent être présentées sous forme de capsules contenant les particules ou granules ou, en variante, sous forme de comprimés pouvant exiger d'autres adjuvants, comme des agents de coulance ou des lubrifiants. Le mélange peut être administré sous la forme d'une composition kératinisée de manière que les médicaments ne soient dégagés qu'à la partie convenable du système gastro-intestinal. Cela peut être assuré par enrobage des comprimés au moyen d'une couche ou pellicule d'une matière qui résiste aux sécrétions gastriques et leur est imperméable, mais qui est sensible aux sécrétions intestinales. Des matières typiques pour la formation d'une telle pellicule sont la gomme laque et ses dérivés ainsi que l'acétophtalate de cellulose.

Si la chose est désirée, l'agent actif et la sulfasalazine ou l'aminosalicylate peuvent être utilisés sous une forme spécifique, par exemple ayant un diamètre médian en masse de moins de 10 μ .

L'agent actif et la sulfasalazine ou l'aminosalicylate peuvent également être présentés sous la forme d'une solution aqueuse, par exemple dans un mélange 400:1 d'eau et de chloroforme contenant 0,001 à 10,0% d'agent actif et de sulfasalazine ou d'aminosalicylate ensemble, sur la base du poids de la composition complète.

On préfère les compositions contenant du cromoglycate disodique.

Les compositions contiennent avantageusement 0,1 à 85% en poids du ou de chaque agent actif et plus avantageusement en contiennent 0,1 à 10% en poids.

L'invention est illustrée par les exemples suivants:

Exemple 1 (lavement à garder)

Constituant	Quantité
Cromoglycate disodique	200 mg
Sulfasalazine	400 mg
Dihydrogénophosphate de sodium anhydre	160 mg
Monohydrogénophosphate de sodium anhydre	758 mg
Chlorure de sodium	440 mg
Eau pour injection de la Pharmacopée britannique, pour faire	100 ml

On utilise le cromoglycate disodique à 0,2% poids/volume et la sulfasalazine à 0,4% poids/volume dans le tampon à pH 7,4 comme véhicule isotonique de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique. La dose unitaire correspond à un volume de 100 ml.

On emballage la composition dans un flacon flexible en poly(chlorure de vinyle) qu'on stérilise alors par chauffage dans un autoclave à 115-116°C pendant 30 min.

Exemple 2 (granules)

Constituant	Quantité
Cromoglycate disodique	0,5 g
Sulfasalazine	1,0 g
Eau	q.s.

On mélange en quantités appropriées du cromoglycate disodique et de la sulfasalazine pour former une dose contenant 0,5 g et 1,0 g de chacun de ces composés, respectivement. On pulvérise suffisamment d'eau pour former une masse granulaire dans un mélangeur convenable muni d'une chemise de refroidissement qui maintient la température au-dessous de 35°C.

On fait passer la masse humide dans un tamis à mailles de 2 mm dans un granulateur oscillant. On sèche les granules dans un séchoir à lit fluidisé à 70°C. Lorsqu'ils sont secs, on les fait passer un tamis à mailles de 1 mm dans un granulateur oscillant.

On peut introduire les granules dans des sachets ou des capsules.