



BREVET D'INVENTION

N° 901.182

Classif. Internat.: *AG1K*

Mis en lecture le:

15 -03- 1985

MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle**Vu le procès-verbal dressé le 30 novembre 19 84 à 15 h 25*

au Service de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : BRUSCHETTINI S.R.L.
Via Isonzo, 6, Genova (Italie)

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles

un brevet d'invention pour Compositions pharmaceutiques du type collyre
à action antimycosique et procédé de préparation
(Inv. : E. Bozzo Costa, P. Poggio)

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Italie le 15 décembre 1983, n° 24181 A/83

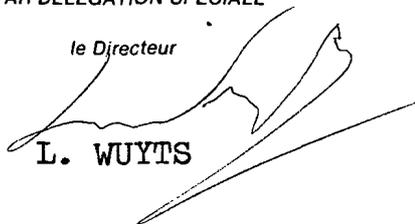
Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 décembre 19 84

PAR DELEGATION SPECIALE

le Directeur


L. WUYTS

90110

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

formée par

BRUSCHETTINI s.r.l.

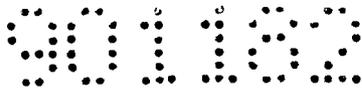
pour:

"Compositions pharmaceutiques du type collyre à action
antimycosique et procédé de préparation"

Priorité d'une demande de brevet en Italie déposée le
15 décembre 1983, sous le n° 24181 A/83.

Inventeurs: Edoardo BOZZO COSTA et Pio POGGIO.





"Compositions pharmaceutiques du type collyre à action antimycosique et procédé de préparation"

La présente invention est relative à une nouvelle composition pharmaceutique du type collyre, contenant, comme principe actif, de la cyclopyroxolamine (6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-méthyl-2(1H)-pyridone, sel d'éthanolamine), caractérisée par une stabilité exceptionnelle.

On connaît déjà des préparations du type collyre, contenant des substances antimycosiques, voir à ce sujet Forster R.K. Rebell G. -Arch. Ophth. 93; 1134, 1975; Ellis Ph. P. Ocular Therap. Pharmacol. Mosby - 5ème Ed. 1979. Les collyres déjà connus, à base de substances antimycosiques, sont caractérisés par une activité antimycosique insuffisante et par une stabilité insatisfaisante.

L'objet de la présente invention est une nouvelle composition du type collyre, contenant, comme principe actif, la cyclopyroxolamine, caractérisée par un spectre beaucoup plus vaste d'activité antimycosique, et permettant la conservation de la solution scellée sous azote pendant au moins 24 mois et, après l'ouverture du flacon et l'introduction du compte-gouttes, pendant au moins 30 jours à température ambiante.

En outre, le collyre suivant l'invention, qui sera aussi désigné ci-après, pour la brièveté, sous le nom de BRUCICLAN, est utilisé sous forme d'une solution hypertonique dans le but de lutter contre la croissance

des champignons, des moisissures et des levures, qui sont responsables, ce qui est notoire, de nombreux processus infectieux des tissus oculaires, et dans le but d'assécher le tissu cornéen, souvent oedémateur.

5 Le collyre suivant l'invention, contenant le principe actif en des pourcentages variables entre 0,5 et 5% en volume, de préférence environ 1%, présente une activité antimycosique intense qui se manifeste in vi-
 10 vo et in vitro sur de nombreux champignons: dermatophytes (Tricophyton, Epidermophyton, etc), moisissures, levures (Candida, Torulopsis, etc).

La cyclopyroxolamine montre en outre une activité bactériostatique modérée vis-à-vis de bactéries Gram positives (streptocoques et staphylocoques).

15 Les C.I.M. (concentrations inhibitrices minimales) pour les dermatophytes et les diverses espèces de Candida sont comprises entre 1 et 4 mcg/ml et sont peu influencées par la présence de protéines.

20 La cyclopyroxolamine apparaît donc comme un produit pharmaceutique idéal pour l'usage ophtalmique, les concentrations du produit pharmaceutique dans le liquide lacrimonal étant telles qu'elles empêchent la croissance d'un quelconque micro-organisme sensible.

25 Les compositions suivant l'invention, du fait de leurs caractéristiques pharmacologiques et grâce à la tolérance optimale qu'elles présentent, sont particulièrement indiquées pour le traitement de toutes les infections de la conjonctive, de la cornée et de l'orbite antérieure de l'oeil, infections entretenues par des champignons de types quelconques (dermatophytes, moisissures, levures) et en outre pour le traitement d'infections
 30 mixtes dues à des bactéries Gram positives (streptocoques, staphylocoques, kératites, blépharites, conjonctivites,

uvéites, endolphtalmites, etc.

Ces compositions sont instillées dans le
sac conjonctival en des doses d'une goutte toutes les
1 à 2 heures et, après les 3 ou 4 premiers jours de
5 thérapie, une goutte toutes les 4 heures à 6 heures. Le
traitement est normalement poursuivi pendant 2 à 4 semai-
nes.

Suivant l'invention, les caractéristiques de
stabilité du BRUCICLAN sont atteintes sous des condi-
10 tions opératoires dont chacune a son importance propre.
De telles conditions peuvent être énumérées comme suit:

(a) Dans la préparation de la composition, il
faut employer une eau absolument exempte d'ions métalli-
ques;

15 (b) Il s'est révélé indispensable d'ajouter à
la solution de l'édétate (éthylènediaminotétra-acétate)
de sodium et/ou de calcium;

(c) Il s'est en outre révélé assez important
d'utiliser un tampon, tel que, par exemple, le phosphate
20 disodique en une concentration bien déterminée;

(d) Il s'est enfin révélé essentiel d'agir de
façon continue sous azote dans la préparation du flacon
contenant le principe actif, les excipients, les stabi-
lisants et les véhicules, comme cela sera précisé par
25 la suite. En outre, le flacon est rempli d'azote qui
en sature le contenu et reste dans un tel état jusqu'au
moment de l'ouverture de l'élément de scellage pour l'in-
troduction du compte-gouttes.

La bonne stabilité du BRUCICLAN, même après
30 qu'une telle ouverture a été faite, est à considérer com-
me très positive.

Un autre objet de la présente invention est
aussi un procédé de technique pharmaceutique pour la pré-

paration de la composition pharmaceutique du type collyre, dénommée BRUCICLAN.

Le procédé est caractérisé en ce que, dans une quantité appropriée d'eau distillée stérile, préalablement désoxygénée grâce à l'insufflation d'azote filtré et stérile, on dissout du phosphate mono- et disodique, de l'éthylènediaminotétra-acétate de sodium, de l'hydroxypropylméthyl cellulose et du chlorure de benzalkonium, en veillant à la dissolution complète de ces substances, toujours avec un barbotage constant d'azote dans la solution aqueuse. Après la dissolution des substances susdites et toujours sous un fort bouillonnement d'azote, on dissout la quantité calculée de cyclopyroxolamine et, après dissolution, on porte la solution au pH de 7 avec du phosphate monosodique et on ajoute, à la solution, une quantité d'eau préalablement désoxygénée avec de l'azote stérile et filtré, jusqu'à ce qu'on atteigne le volume désiré.

La solution ainsi obtenue est dosée dans des flacons, toujours dans une atmosphère d'azote, et les flacons sont évidemment scellés avec un bouchon de gomme stérile et un manchon ou capsule d'aluminium.

Les flacons scellés contenant la cyclopyroxolamine ainsi obtenus ont une stabilité de plus de 24 mois à la température ambiante. Au moment de l'utilisation, les flacons sont ouverts et refermés par le bouchon compte-gouttes.

Cette solution reste parfaitement stable pendant au moins 30 jours, à condition d'être conservée à une température non supérieure à 30°C.

L'exemple suivant, de caractère non limitatif,

illustre le procédé suivant l'invention.

Exemple

Préparation de 10.000 emballages de BRUCICLAN
de 5 ml

5 Remarque préalable: La préparation est évidemment réalisée dans des locaux contenant des appareils qui respectent rigoureusement les normes de bonne fabrication émises par les Ministères de la Santé.

Préparation des flacons

10 Sur des balances techniques et analytiques, on pèse avec soin les composants suivants:

	Cyclopyroxolamine.....	500 g
	Hydroxypropylméthyl cellulose.....	300 g
	Phosphate monosodique.....	550 g
15	Phosphate disodique.....	100 g
	Chlorure de sodium.....	2,100 g
	Chlore de benzalkonium.....	10 g
	Edétate de sodium.....	5 g

20 Dans un réacteur de dissolution en acier inoxydable, d'une contenance de 100 litres et pourvu d'un turbo-émulseur, avec chemise chauffante à vapeur, on place 35 litres environ d'eau distillée stérile dans laquelle on insuffle pendant 10 minutes de l'azote stérile filtré (filtre E.K.S. pour gaz) de manière à éliminer l'air

25 dissous dans l'eau, puis on ajoute le phosphate monosodique, le chlorure de sodium, l'édétate sodique, le chlorure de benzalkonium, l'hydroxypropylméthyl cellulose et la cyclopyroxolamine, en agitant jusqu'à dissolution totale sous un barbotage continu et intense d'azote. A la fin

30 de la dissolution, si nécessaire, on ajoute une petite quantité de phosphate disodique ou monosodique dans le

but de maintenir le pH entre 6,8 et 7,0. On porte ensuite à 500 litres avec de l'eau distillée stérile supplémentaire, préalablement dégazée par barbotage d'azote, et on agite encore le tout pendant 10 minutes sous un barbotage continu d'azote stérile filtré.

La solution ainsi obtenue est ensuite stérilisée par filtration à travers des membranes stérilisées sous une atmosphère d'azote et enfin, après un dernier contrôle du pH qui doit se situer entre 6,8 et 7,0, la solution est mise en flacons sous un courant d'azote et sous agitation de la suspension avec réglage du dosage à $5,1 \pm 0,1$ ml.

Les flacons sont scellés sous azote avec un bouchon de gomme et une capsule d'aluminium stériles.

Les contrôles de stabilité effectués sur des flacons préparés comme décrit n'ont montré aucune dégradation après 24 mois à la température ambiante. Comme déjà mentionné, la solution de collyre suivant l'invention, prête à l'utilisation, s'obtient en ouvrant les flacons et en introduisant un compte-gouttes à emboîtement approprié, et elle peut être utilisée avec une fiabilité absolue sur un intervalle de 1 mois, si cette solution est maintenue à une température non supérieure à 30°C.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique du type collyre, constituée par une solution aqueuse à 0,5-5% de cyclopyroxolamine à action antimycosique et asséchante, caractérisée par une stabilité d'au moins 30 jours à l'état de solution prête à l'utilisation, et par une stabilité d'au moins 2 ans à l'état de solution en flacons scellés sous azote.

2. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, constituée d'une solution contenue dans des flacons scellés.

3. Composition pharmaceutique suivant l'une ou l'autre des revendications précédentes, caractérisée en ce que la solution aqueuse est rendue hypertonique par addition de chlorure de sodium.

4. Procédé de préparation de la composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la cyclopyroxolamine est dissoute dans de l'eau absolument exempte d'ions métalliques, on ajoute, à la solution ainsi obtenue, de l'éthylènediaminotétra-acétate de sodium et/ou de calcium, puis on ajoute à la solution un tampon, pour assurer un pH compris entre 6,8 et 7, toutes les opérations nécessaires à la préparation de la composition étant réalisées sous azote, les flacons contenant le principe actif en suspension étant pratiquement saturés d'azote jusqu'au moment de l'ouverture pour l'introduction du compte-gouttes.

5. Utilisation thérapeutique des compositions suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans le traitement de pathologies oculaires de base infectieuse,

telles que les kératites, les conjonctivites, les bl pha-
rites, les endophtalmites, les sclérites et les prophy-
laxies avant et après interventions chirurgicales.

5 6. Compositions pharmaceutiques, leur préparation
et leurs utilisations , le tout comme décrit ci-dessus, no-
tamment dans l'Exemple donné.

Bruxelles, le 30 novembre 1984

P.Pon de BRUSCHETTINI s.r.l.

P.Pon du Bureau GEVERS, société anonyme.

