



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34410 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/05; A61P 1/06**
- (43) Date de publication : **01.08.2013**

-
- (21) N° Dépôt : **34135**
- (22) Date de Dépôt : **29.08.2011**
- (71) Demandeur(s) : **DELPHARM SA, 6/8 RUE DU 4 SEPTEMBRE A 92130 ISSY LES MOULINEAUX (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **AGUETTANT Sébastien ; LADJIMI Ahmed**
- (74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

-
- (54) Titre : **NOUVEAU PROCÉDÉ DE PRODUCTION DE FORMES INJECTABLES À BASE DE PHLOROGLUCINOL ET LES FORMES INJECTABLES AINSI RÉALISÉES**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION SE SITUE DANS LE DOMAINE DES NÉCESSITÉS DE LA VIE ET NOTAMMENT DANS LE DOMAINE DE LA PHARMACIE GALÉNIQUE. ELLE A PLUS PARTICULIÈREMENT POUR OBJET UN NOUVEAU PROCÉDÉ DE PRODUCTION DE FORMES INJECTABLES, STABLES ET NON OXYDABLES À BASE DE PHLOROGLUCINOL ET DE SON ÉTHER TRIMÉTHYLIQUE EN SOLUTION OU EN DISPERSION DANS UN VÉHICULE AQUEUX NON TOXIQUE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE CARACTÉRISÉ EN CE QU'ON PROCÈDE À L'ÉLIMINATION DE L'OXYGÈNE DISSOUT DANS LE VÉHICULE PAR BARBOTAGE D'UN GAZ INERTE INSOLUBLE DANS L'EAU, DANS LA CUVE DE FABRICATION ET DANS LA CUVE DE STOCKAGE ET DANS LA CUVE DE TRANSFERT, AINSI QUE DANS LES AMPOULES PAR L'AJUSTEMENT DU PH DE LA SOLUTION À UNE VALEUR VARIANT DE 3,0 À 4,0. LES SOLUTIONS OU DISPERSIONS INJECTABLES SONT AJUSTÉES À L'ISOTONIE PAR AJOUT D'UNE QUANTITÉ JUDICIEUSEMENT CALCULÉE D'UN AGENT ISOTONISANT. UTILISATION DES SOLUTIONS OU SUSPENSIONS INJECTABLES AINSI PRODUITES COMME MÉDICAMENT ANTISPASMODIQUE VISCÉRAL.

Abrégé du contenu technique de l'invention.

La présente invention se situe dans le domaine des nécessités de la vie et notamment dans le domaine de la pharmacie galénique.

- 5 Elle a plus particulièrement pour objet un nouveau procédé de production de formes injectables, stables et non oxydables à base de phloroglucinol et de son éther triméthylque en solution ou en dispersion dans un véhicule aqueux non toxique pharmaceutiquement acceptable caractérisé en ce qu'on procède à l'élimination de l'oxygène dissout dans le véhicule par barbotage d'un gaz inerte insoluble dans l'eau, dans la cuve de fabrication et
10 dans la cuve de stockage et dans la cuve de transfert, ainsi que dans les ampoules par l'ajustement du pH de la solution à une valeur variant de 3,0 à 4,0.

Les solutions ou dispersions injectables sont ajustées à l'isotonie par ajout d'une quantité judicieusement calculée d'un agent isotonisant.

- Utilisation des solutions ou suspensions injectables ainsi produites comme médicament
15 antispasmodique viscéral.



L'invention se situe dans le domaine des nécessités de la vie et plus particulièrement dans le domaine de la pharmacie galénique.

5 Elle a plus particulièrement pour objet un nouveau procédé de production de formes pharmaceutiques injectables à base d'agent antispasmodique phénolique.

Elle a précisément pour objet un nouveau procédé de production de formes injectables, stables et non oxydables à base de phloroglucinol et de son ester triméthylque en solution ou en dispersion dans un véhicule aqueux non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

10 Ce procédé est caractérisé en ce que l'on procède à l'élimination de l'oxygène dissout dans le véhicule aqueux par barbotage d'un gaz inerte insoluble dans l'eau et par l'ajustement judicieux du pH de la solution.

Il était connu que les solutions injectables de phloroglucinol comme nombre de solutions injectables de substances phénoliques comme le paracétamol ou la dobutamine ont
15 tendance à s'oxyder en présence de quantités minimales d'oxygène et que la désoxygénation du milieu constitue un des moyens utilisables pour éviter que ces solutions ne se colorent soit au cours de la stérilisation à la chaleur soit au cours de la conservation. Un des moyens utilisés a été d'introduire dans le milieu un capteur d'oxygène ou un agent d'inertage faisant intervenir la vapeur blanche d'eau bi-distillée ou un agent anti oxydant comme le metabisulfite
20 de sodium.

La multiplicité des méthodes décrites pour stabiliser de telles solutions amène à penser qu'il y en a peu qui soient pleinement satisfaisantes.

En outre l'inertage par gaz inerte n'est pas sans poser des problèmes car les gaz inertes comme le xénon, le néon ou même l'argon contiennent aussi des quantités décelables
25 d'oxygène qui sont susceptibles d'amorcer une auto-oxydation.

La présente invention vise à résoudre ces difficultés et à apporter une solution plus satisfaisante à la production de solutions injectables oxydables.

L'invention concerne spécifiquement un procédé de production de solutions injectables de phloroglucinol sous forme dihydraté et de triméthylphloroglucinol, dans l'eau qui a l'avantage
30 d'être plus stable que la solution injectable du médicament princeps, le SPASFON®.

La stabilité de cette solution est conditionnée par l'ajustement judicieux du pH et l'élimination de l'oxygène dissout.

L'élimination de l'oxygène dissout s'effectue commodément par barbotage d'un gaz inerte insoluble dans l'eau et, de préférence par barbotage de l'azote.

35 Cependant le gaz utilisé pour le barbotage de la solution en vue de chasser l'oxygène peut être un gaz rare comme l'argon ou le xénon mais le gaz préféré est l'azote.

Le barbotage de l'azote se fait tout au long de la fabrication afin d'assurer une teneur en oxygène inférieure à 0,1 ppm dans la cuve de fabrication et dans la cuve de stockage. Le barbotage d'azote se fait également dans la cuve de transfert ainsi que dans les ampoules avant et après répartition.

5 L'ajustement du pH s'effectue par addition ménagée d'un acide minéral fort comme par exemple l'acide chlorhydrique ou d'un acide organique poly carboxylique comme l'acide citrique ou l'acide tartrique.

Cette préparation injectable doit pouvoir être stérilisée par la chaleur.

10 Pour l'administration parentérale et intraveineuse, les solutions doivent être ajustées à l'isotonie. L'isotonie de la préparation peut être obtenue par ajout d'une quantité judicieusement calculée d'un agent isotonisant et en particulier de chlorure de sodium.

La composition pourra être stérilisée par traitement thermique, par exemple à 121°C pendant 20 minutes ou par filtration stérilisante sur membrane Amicon de porosité inférieure à 0,22µm.

15

EXEMPLE I

Choix du pH de la solution

Des solutions de phloroglucinol/triméthylphloroglucinol ont été fabriquées dans une gamme de pH allant de 3,0 à 4,0 par addition calculée d'acide chlorhydrique.

20 La composition des solutions est présentée ci-après.

Compositions de solutions						
Phloroglucinol dihydrate	x	x	x	x	x	x
Triméthylphloroglucinol	x	x	x	x	x	x
Chlorure de sodium	x	x	x	x	x	x
pH	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8	4,0

25 Chacune de ces solutions est conditionnée dans des flacons et inertée par de l'azote durant 30 sec. Les solutions sont stérilisées par la chaleur durant 20 min à 121°C puis conservées à +40°C/HR75%

Stabilité à T= 1 mois à +40°C/HR75%

*Trr	Produits de dégradation (exprimé en % phloroglucinol)							
	2,7	3,0	3,2	3,4	3,5	3,6	3,8	Total
Solution pH3.0	0,000	0,015	0,001	0,004	0,001	0,000	0,013	0,034
Solution pH3.2	0,000	0,013	0,002	0,004	0,000	0,000	0,013	0,032
Solution pH3.4	0,000	0,026	0,004	0,003	0,003	0,000	0,012	0,048
Solution pH3.6	0,000	0,033	0,006	0,003	0,003	0,000	0,008	0,053
Solution pH3.8	0,000	0,035	0,008	0,003	0,001	0,000	0,012	0,059
Solution pH4.0	0,000	0,044	0,009	0,003	0,003	0,000	0,006	0,065
SPASFON [®] , lot R8168 (pH4.0), ampoule non conservé à +40°C	0,422	0,017	0,001	0,000	0,000	0,003	0,000	0,443

*Trr : Temps de rétention relatif par rapport pic de phloroglucinol

5 **Interprétation des résultats :**

Les résultats des analyses montrent :

- l'absence du pic de Trr 2,7 observé avec la solution de SPASFON[®],
- la présence d'un pic de Trr 3,0. Sa surface reste relativement stable en pH 3,0 et 3,2 puis augmente proportionnellement avec le pH.
- 10 - la présence d'un pic Trr 3,8 de faible surface.

Il convient de noter que la solution à pH 4,0 se colore en jaune après 1 mois de conservation à +40°C.

Stabilité à T= 3 mois à +40°C/HR75%

*Trr	Produits de dégradation (exprimé en % phloroglucinol)									
	2,2	2,7	3,0	3,05	3,1	3,2	3,4	3,5	3,6	Total
Solution pH3.0	0,003	0,008	0,102	0,000	0,002	0,002	0,006	0,005	0,009	0,137
Solution pH3.2	0,003	0,005	0,113	0,001	0,003	0,001	0,005	0,004	0,009	0,144
Solution pH3.4	0,004	0,008	0,163	0,001	0,007	0,005	0,005	0,003	0,008	0,204
Solution pH3.6	0,004	0,006	0,150	0,002	0,008	0,005	0,004	0,004	0,007	0,190
Solution pH3.8	0,005	0,006	0,158	0,004	0,012	0,009	0,003	0,004	0,007	0,207
Solution pH4.0	0,007	0,009	0,220	0,007	0,020	0,017	0,004	0,004	0,005	0,295
SPASFON [®] , lot R8168 (pH4.0), ampoule non conservé à +40°C	0,000	0,422	0,017	0,000	0,001	0,001	0,000	0,000	0,003	0,444

15 * Trr : Temps de rétention relatif par rapport pic de phloroglucinol

Coloration des solutions

Nature des solutions	Aspect des solutions
Solution pH3.0	Incolore
Solution pH3.2	Incolore
Solution pH3.4	Jaune à T= 3 mois
Solution pH3.6	Jaune à T = 2 mois
Solution pH3.8	Jaune à T = 45 jours
Solution pH4.0	Jaune à T = 1 mois

Interprétation des résultats

Les résultats des analyses montrent :

- la présence à l'état de trace du pic de Trr 2,7 observé avec la solution de SPASFON®,
- la présence d'un pic Trr 3,0, dont la surface est relativement stable entre pH 3,0 et 3,2 puis augmente significativement à partir de pH 3,4.

Les solutions ajustées à pH 3,0 et 3,2 restent incolores et présentent les plus faibles pourcentages en produits de dégradation.

10

Stabilité à T= 6 mois à +40°C/HR75%

*Trr	Produits de dégradation (exprimé en % phloroglucinol)												
	0,9	2,2	2,7	2,8	3,0	3,05	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	3,6	Total
Solution pH3.0	0,005	0,007	0,013	0,006	0,300	-	-	0,002	-	0,015	0,015	0,011	0,374
Solution pH3.2	0,006	0,008	0,012	0,006	0,382	-	-	0,004	0,009	0,012	0,014	-	0,453
Solution pH3.4	0,006	0,008	0,011	0,008	0,372	-	0,009	0,005	0,016	0,012	0,011	-	0,458
Solution pH3.6	0,006	0,008	0,007	0,006	0,420	-	0,013	0,009	0,025	0,012	0,011	-	0,517
Solution pH3.8	0,006	0,011	0,008	0,012	0,464	0,006	0,017	0,014	0,039	0,011	0,010	-	0,598
Solution pH4.0	0,007	0,010	0,012	0,013	0,551	0,014	0,024	0,026	0,065	0,010	0,007	-	0,739

SPASFON®, lot R8168 (pH4.0), ampoule non conservé à +40°C	0,000	0,000	0,422	0,000	0,017	0,000	0,001	0,001	-	-	0,000	0,003	0,444
---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	---	---	-------	-------	-------

* Trr : Temps de rétention relatif par rapport pic de phloroglucinol

Coloration des solutions

Nature des solutions	Aspect des solutions
Solution pH3.0	Jaune à T=6 mois
Solution pH3.2	Jaune à T=4 mois
Solution pH3.4	Jaune à T= 3 mois
Solution pH3.6	Jaune à T = 2 mois
Solution pH3.8	Jaune à T = 45 jours
Solution pH4.0	Jaune à T = 1 mois

15

Interprétation des résultats

Les résultats des analyses montrent :

- la présence à l'état de trace du pic de Trr 2,7 observé avec la solution de SPASFON®,
- la présence d'un pic de Trr 3,0. Sa surface augmente proportionnellement au pH.
- La solution ajustée à pH 3,0 devient jaune. Les autres solutions sont fortement colorées en jaune.
- Le plus faible pourcentage en produits de dégradation est observé avec la solution à pH 3.0. Le pourcentage en impuretés totales augmente proportionnellement au pH.

Conclusion

La solution de Phloroglucinol/triméthylphloroglucinol ajustée à pH égal à 3,0 présente la meilleure stabilité. La solution de SPASFON® présente à T=0 un pic de Trr 2.7 de surface assez importante. Ce pic est présent à l'état de trace dans la solution Phloroglucinol/triméthylphloroglucinol selon l'invention et n'évolue pas en cours de conservation de la solution à +40°C. Cependant, un pic de Trr 3.0 apparaît avec la solution de Phloroglucinol/triméthylphloroglucinol. Son intensité varie proportionnellement au pH. Il pourrait être à l'origine de l'apparition de la coloration jaune de la solution.

EXEMPLE II

Stabilité d'une solution de Phloroglucinol/triméthylphloroglucinol fabriquée à l'échelle industrielle *versus* le produit princeps : SPASFON®.

Effet de la teneur résiduelle en oxygène dans la solution.

Composition de la solution de Phloroglucinol/triméthylphloroglucinol injectable :

Désignation	Composition unitaire
Phloroglucinol dihydrate	40 mg
Triméthylphloroglucinol	0,040 mg
Chlorure de sodium	0,028 g
HCl	qsp pH 3,0
EPPI	4 ml

L'effet de l'inertage par l'azote des solutions de Phloroglucinol/triméthylphloroglucinol en cours de répartition dans les ampoules a été effectuée à travers les essais effectués ci-après.

- **Essai 1** : sans préazotage et sans postazotage des ampoules durant la répartition
- **Essai 2** : avec préazotage et sans postazotage des ampoules durant la répartition
- **Essai 3** : avec préazotage et avec postazotage des ampoules durant la répartition

Les analyses des ampoules stérilisées conservées durant 3 mois à +40°C/HR75% versus la spécialité SPASFON®, du lot 8264, sont présentées dans le tableau ci-après.

ESSAI 1			
Nature des contrôles	Spécifications	T0	T = 3 mois à +40°C/HR75%
Aspect	Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre ≤ JB5	Conforme	Légèrement jaune <JB5
pH	2,9 à 3,3	3,09	3,14
Dosage du phloroglucinol dihydrate	38,0 à 42,0 mg/ampoule	40,4 (101,0%)	40,2 (100,5%)
Dosage du triméthylphloroglucinol	38,0 à 42,0 µg/ampoule	40,0 (100,0%)	39,8 (99,5%)
Produits de dégradation	- Impureté individuelle inconnue (II) ≤ 0,2%	II : 0,009	II : 0,005-0,006-0,005-0,095
	- Impuretés totales (IT) Spécification provisoire ≤ 0,5%	IT : 0,009	IT : 0,111

ESSAI 2			
Nature des contrôles	Spécifications	T0	T = 3 mois à +40°C/HR75%
Aspect	Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre ≤ JB5	Conforme	Légèrement jaune <JB5
pH	2,9 à 3,3	3,09	3,12
Dosage du phloroglucinol dihydrate	38,0 à 42,0 mg/ampoule	40,2 (100,5%)	40,3 (100,8%)
Dosage du triméthylphloroglucinol	38,0 à 42,0 µg/ampoule	40,0 (100,0%)	40,4 (101,0%)
Produits de dégradation	- Impureté individuelle inconnue (II) ≤ 0,2%	II : 0,010	II : 0,110
	- Impuretés totales (IT) Spécification provisoire ≤ 0,5%	IT : 0,010	IT : 0,110

ESSAI 3			
Nature des contrôles	Spécifications	T0	T = 3 mois à +40°C/HR75%
Aspect	Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre ≤ JB5	Conforme	Conforme
pH	2,9 à 3,3	3,08	3,16
Dosage de l'API200a	38,0 à 42,0 mg/ampoule	40,1 (100,3%)	40,3 (100,8%)
Dosage de l'API200b	38,0 à 42,0 µg/ampoule	39,6 (99,0%)	40,2 (100,5%)
Produits de dégradation	- Impureté individuelle inconnue (II) ≤ 0,2%	II : 0,007-0,007	II : 0,043
	- Impuretés totales (IT) Spécification provisoire ≤ 0,5%	IT : 0,014	IT : 0,043

SPASFON [®] , lot 8264			
Nature des contrôles	Spécifications	T0	T = 3 mois à +40°C/HR75%
Aspect	Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre ≤ JB5	Conforme	Légèrement jaune <JB5
pH	2,9 à 3,3	3,89	4,29
Teneur en oxygène dans les ampoules	≤ 0,5 ppm	x	x
Dosage du phloroglucinol dihydrate	38,0 à 42,0 mg/ampoule	39,9 (99,8%)	39,9 (99,8%)
Dosage du triméthylphloroglucinol	38,0 à 42,0 µg/ampoule	40,3 (100,8%)	40,0 (100,0%)
Produits de dégradation	- Impureté individuelle inconnue (II) ≤ 0,2% - Impuretés totales (IT) Spécification provisoire ≤ 0,5%	II : 0,007- 0,453 -0,021 IT : 0,481	II : 0,008- 0,464 -0,136-0,006-0,015 IT : <u>0,629</u>

La comparaison des résultats obtenus avec ceux des essais 1, 2 et 3 montrent l'importance de la teneur en oxygène résiduel dans la stabilité de la solution de
5 Phloroglucinol/triméthylphloroglucinol injectable.

La comparaison des résultats de l'essai 3 et ceux obtenus avec la spécialité SPASFON[®] confirment l'importance que joue également le pH dans la stabilité de la solution.

REVENDICATIONS

1. Procédé de production de formes injectables stables et non oxydables à base de phloroglucinol et de son éther triméthylque en solution ou en dispersion dans un véhicule aqueux dans lequel on procède à l'élimination de l'oxygène dissout tout au long de la fabrication et dans la cuve de stockage, et dans lequel on ajuste le pH de la solution à une valeur variant de 3,0 à 4,0.
2. Procédé selon la revendication 1 dans lequel la teneur en oxygène au cours de la fabrication est inférieure à 0,1 ppm.
3. Procédé selon la revendication 1 et la revendication 2 dans lequel l'élimination de l'oxygène s'effectue par barbotage d'un gaz inerte insoluble dans l'eau.
4. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel le gaz inerte insoluble dans l'eau est l'azote ou un gaz rare.
5. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel l'ajustement du pH s'effectue par addition d'un acide minéral fort ou d'un acide organique polycarboxylique.
6. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel l'acide minéral fort est l'acide chlorhydrique.
7. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel l'ajustement du pH de la solution s'effectue entre pH 3,0 et 3,2.
8. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel les solutions sont ajustées à l'isotonie par addition d'un agent isotonisant comme le chlorure de sodium.
9. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel les solutions sont stérilisées par traitement thermique ou par filtration stérilisante.
10. Les solutions aqueuses, stables, injectables de phloroglucinol et de son éther triméthylque chaque fois qu'elles sont obtenues par le procédé de la revendication 1.

