



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: A 61 K 31/70

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

631 623

②① Numéro de la demande: 6025/78

②② Date de dépôt: 01.06.1978

③③ Priorité(s): 03.06.1977 GB 23727/77

②④ Brevet délivré le: 31.08.1982

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.08.1982⑦③ Titulaire(s):
Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de
l'Ile-de-France, Paris 7e (FR)⑦② Inventeur(s):
Pierre Barbier, Paris (FR)⑦④ Mandataire:
Bovard & Cie., Bern⑤④ **Médicament utile dans le traitement des affections bactériennes.**

⑤⑦ On décrit un nouveau médicament utile en antibio-
thérapie consistant en l'association de N(diethylami-
noethyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chloro-benzamide et de
l'érythromycine.

REVENDEICATIONS

1. Médicament constitué par l'association d'érythromycine et du N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide ou l'un de ses sels thérapeutiquement acceptables.

2. Médicament selon la revendication 1, contenant en plus des véhicules ou substances auxiliaires inertes, non toxiques, utilisables dans l'administration thérapeutique de telles préparations.

3. Médicament selon la revendication 1, contenant par partie en poids de N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, ou de la quantité équivalente en base de l'un de ses sels thérapeutiquement acceptables, 10 à 200 parties en poids d'érythromycine.

4. Médicament selon la revendication 3, contenant par partie en poids de N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, ou de la quantité équivalente en base de l'un de ses sels thérapeutiquement acceptables, 20 à 100 parties en poids d'érythromycine.

5. Médicament selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de dosage unitaire approprié pour l'application interne.

6. Médicament selon la revendication 5, caractérisé en ce que la forme de dosage unitaire contient 5-10 mg de N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, ou la quantité équivalente en base de l'un de ses sels, pour 400 à 600 mg d'érythromycine pour la forme adulte et 0,25 à 0,50 mg de N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide ou la quantité équivalente de l'un de ses sels pour 30 à 50 mg d'érythromycine/kg pour la forme pédiatrique.

7. Médicament selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide se présente sous forme de base.

8. Médicament selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide se présente sous forme de monochlorhydrate.

9. Médicament selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide se présente sous forme de dichlorhydrate.

10. Procédé pour la préparation d'un médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on mélange de l'érythromycine et du N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide ou l'un de ses sels thérapeutiquement acceptables.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé par le fait qu'on ajoute des véhicules ou substances auxiliaires inertes, non toxiques, utilisables dans l'administration thérapeutique de telles préparations.

12. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on emploie pour une partie en poids de N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide ou de la quantité équivalente en base de l'un de ses sels thérapeutiquement acceptables, 10 à 200 parties en poids d'érythromycine.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on emploie pour une partie en poids de N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide ou de la quantité équivalente en base de l'un de ses sels thérapeutiquement acceptables, 20 à 100 parties en poids d'érythromycine.

14. Procédé selon l'une des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que l'on transforme le mélange obtenu en des formes de dosage unitaire approprié pour l'application interne.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on prépare une forme de dosage unitaire contenant 5 à 10 mg de N(di-

2

éthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide ou la quantité équivalente en base de l'un de ses sels pour 400 à 600 mg d'érythromycine pour la forme adulte et 0,25 à 0,50 mg de N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide ou la quantité équivalente de l'un de ses sels pour 30 à 50 mg d'érythromycine/kg pour la forme pédiatrique.

16. Procédé selon l'une des revendications 10 à 15, caractérisé en ce que l'on utilise le N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide sous forme de base.

17. Procédé selon l'une des revendications 10 à 15, caractérisé en ce que l'on utilise le N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide sous forme de monochlorhydrate.

18. Procédé selon l'une des revendications 10 à 15, caractérisé en ce que l'on utilise le N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide sous forme de dichlorhydrate.

20

25 La présente invention concerne une nouvelle association médicamenteuse contenant comme substances actives l'érythromycine antibiotique appartenant à la famille des macrolides, et le N(diéthylaminoéthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dénommé ci-après métoclopramide, ou l'un de ses sels thérapeutiquement acceptables, qui sont connus comme modificateur du comportement digestif.

La nouvelle association comprend éventuellement, outre les deux substances actives nommées, des véhicules ou produits auxiliaires inertes, non toxiques, habituellement utilisés dans l'administration thérapeutique de telles préparations.

Bien que l'érythromycine ait une efficacité comparable à celle de la pénicilline, que son spectre antibactérien soit plus étendu que celui de celle-ci, que parmi les antibiotiques d'usage courant il soit le plus inoffensif, l'érythromycine ne joue que les rôles secondaires dans la lutte anti-infectieuse. Ce fait est dû vraisemblablement à l'inactivation partielle de l'érythromycine par l'acidité gastrique. Certes, pour remédier à cet inconvénient, l'antibiotique a été administré en comprimés enrobés ou sous forme d'esters et de sels plus résistants. Mais le passage de ces préparations dans l'intestin est variable, ce qui entraîne des concentrations sanguines irrégulièrement efficaces; ajoutons que certains esters ne sont pas dépourvus de nocivité c'est ainsi, par exemple, que le laurylsulfate de l'ester propionique de l'érythromycine appelé estolate présente l'inconvénient de provoquer chez certains malades, à la suite d'un traitement quelque peu prolongé, une hépatotoxicité non négligeable.

On a découvert que, lors de l'administration de la nouvelle association de l'invention dans laquelle l'intégrité de la molécule d'érythromycine base est conservée — car elle est simplement associée au métoclopramide —, on obtient des concentrations sériques d'érythromycine régulièrement actives, puisqu'il est admis que la concentration sérique minimale efficace (CME) de l'érythromycine, en thérapeutique, est de l'ordre de 1 µg/ml de sérum.

Vingt sujets ont été soumis à une double expérience: ingestion de 600 mg d'érythromycine base pure (notée E) en une seule prise et, 3 d plus tard, ingestion par les mêmes sujets d'une prise unique de 600 mg d'érythromycine base et de 10 mg de dichlorhydrate de métoclopramide (notée E + M).

Les taux sériques d'érythromycine ont été évalués à plusieurs reprises (tableau I) dans le but de détecter la concentration sérique maximale qui conditionne l'activité thérapeutique.

Tableau I

Concentration sérique d'érythromycine ($\mu\text{g/ml}$ de sérum)

Obs.	1 h		1 ½ h		2 h	
	E	E + M	E	E + M	E	E + M
1	0,35	1,15	1,3	3,1	1,25	2,3
2	0	0,23	0	0,35	0,45	0,64
3	0	0	0	<0,1	0	1,4
4	0	2,6	3,3	3,2	3,9	4,8
5	0	4,3	0	4,7	0	4,4
6	0	<0,1	<0,1	0,6	0,12	1,55
7	0	0,5	0	4,5	<0,1	4,4
8	<0,1	3,9	<0,1	3,6	1,35	2,9
9	0,14	3,6	0,98	3,6	1,2	3,6
10	0	0,31	0	1,3	0,13	0,86
11	0,24	0	0,27	0,23	0,64	2,8
12	0	0	0,16	1	1,05	3,4
13	0,9	6,8	1	3,4	1,75	2,6
14	0	1,4	0	2,5	0,1	3,3
15	0	0	0	<0,1	<0,1	0,14
16	<0,1	0,21	0,1	3,2	1,35	1,95
17	<0,1	4,5	<0,1	1,95	<0,1	3
18	<0,1	2,3	<0,1	2,4	0,58	2,6
19	4,4	6,8	4,6	5,4	4,5	5
20	0	2,9	<0,1	2,6	1,1	2,6
Total	6,43	41,6	12,21	47,83	19,77	54,24
Moyenne	0,321	2,08	0,610	2,391	0,988	2,712

(Les valeurs inférieures à 0,1 ont été comptées pour 0,1.)

Les concentrations maximales observées, données majeures en antibiothérapie, ont été comparées. Les résultats sont rassemblés dans le tableau II.

Tableau II

Concentrations maximales d'érythromycine ($\mu\text{g/ml}$ de sérum)

	E max.	(E + M) max.
1	1,30	3,10
2	0,45	0,64
3	0	1,40
4	3,90	4,80
5	0	4,70
6	0,12	1,55
7	0,10	4,50
8	1,35	3,90
9	1,20	3,60
10	0,13	1,30
11	0,64	2,80
12	1,05	3,40
13	1,75	6,80
14	0,10	3,30
15	0,10	0,14
16	1,35	3,20
17	0,10	4,50
18	0,58	2,60
19	4,60	6,80
20	1,10	2,90
Total	19,92	65,93
Moyenne m	0,996	3,296

$$\rho = \frac{m(E+M) \max.}{m E \max.} = 3,31$$

On constate que, en moyenne, la concentration sérique minimale efficace (CME) n'est pas tout à fait atteinte avec l'érythromycine seule (moyenne obtenue: 0,996 $\mu\text{g/ml}$), alors que, avec l'association de l'invention, les concentrations sériques obtenues dépassent, en moyenne, très largement la CME (moyenne obtenue 3,296) et sont plus de trois fois supérieures à celles réalisées avec l'érythromycine seule.

Ainsi l'association de l'invention permet d'assurer en toute sécurité une activité antibiotique supérieure à celle de l'érythromycine seule.

Une analyse statistique des résultats a été faite par la méthode des comparaisons de moyennes portant sur les différences (en l'occurrence accroissement) des taux sériques maximaux d'érythromycine après administration d'érythromycine seule et d'érythromycine/métochloramide.

Les résultats peuvent être résumés de la façon suivante:

Tableau III

	Concentrations sériques maximales d'érythromycine en $\mu\text{g/ml}$
m	2,3005
S	1,455
t	7,7071
P	<0,001

avec m = moyenne des différences de concentrations sériques maximales entre (E + M) et (E)

t = variable selon la loi de Student

P = probabilité pour que la moyenne M de distribution théorique soit $0 < M < 2 m$.

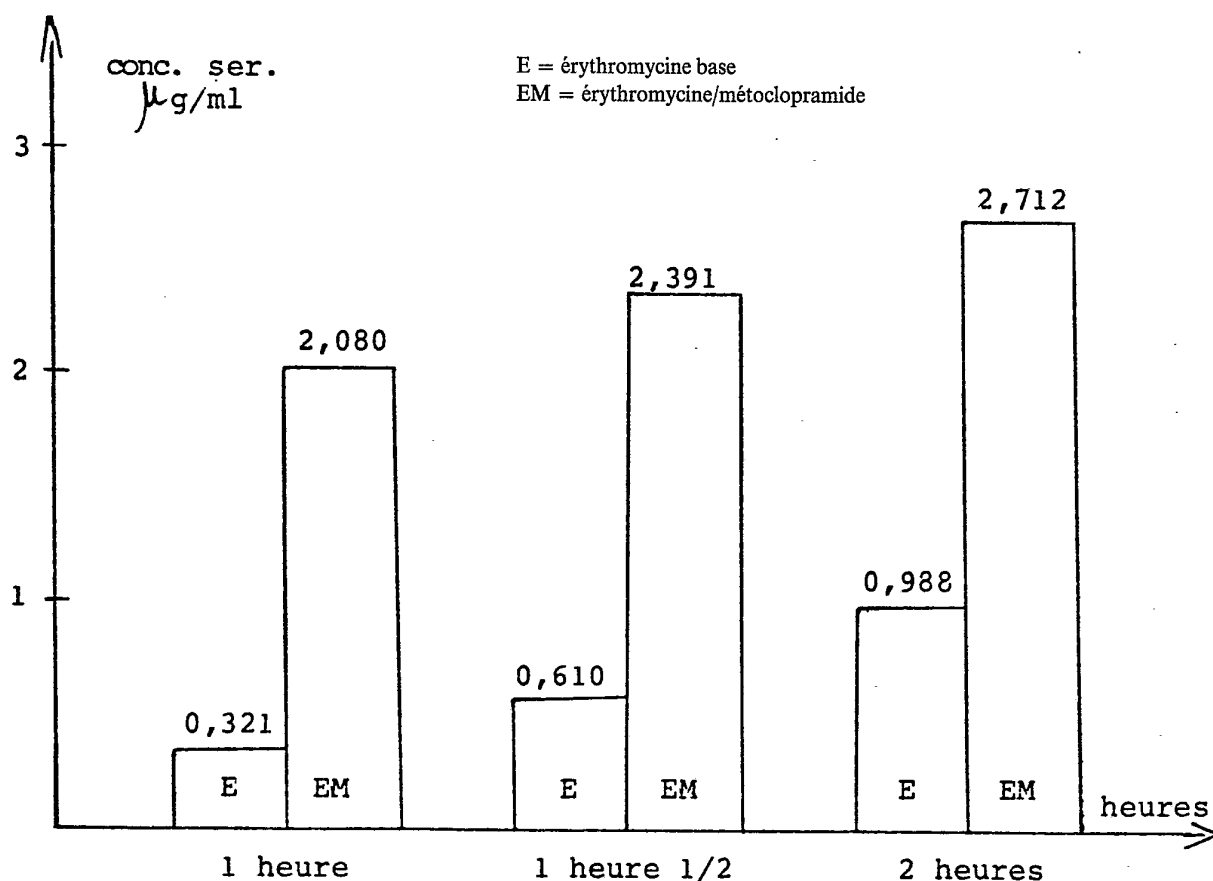
Ainsi, avec une probabilité de 99,9%, la différence de concentrations sériques maximales entre l'association de l'invention et

l'érythromycine seule est en moyenne positive et correspond à un accroissement hautement significatif.

Au surplus, alors que la concentration sérique d'érythromycine est faible et très variable d'un sujet à l'autre dans le cas d'ingestion d'érythromycine base, elle devient dans le cas d'ingestion de l'association de l'invention nettement supérieure, comme le montre le diagramme de la fig. 1, et beaucoup plus régulière (tableau II).

Ces résultats démontrent, avec une grande évidence, la supériorité de l'association de l'invention sur l'érythromycine base.

Figure 1
Concentrations sériques moyennes d'érythromycine



Il était intéressant de réaliser la confrontation des résultats obtenus avec l'association de l'invention et ceux observés avec un ester d'érythromycine comme l'éthylsuccinylérythromycine, antibiotique couramment utilisé. Chez neuf malades, les concentrations sériques d'érythromycine ont été évaluées 2 h après l'administration d'une dose de 600 mg d'éthylsuccinylérythromycine (notée ES) (voir tableau IV).

Tableau IV

Erythromycine sérique au bout de 2 h exprimées en µg/ml de sérum après une prise unique de 600 mg d'éthylsuccinylérythromycine (3 comprimés de 200 mg)

Obs.	Erythromycine (ES)
1	3,20
2	2,40
3	0,29
4	2,70
5	0,56

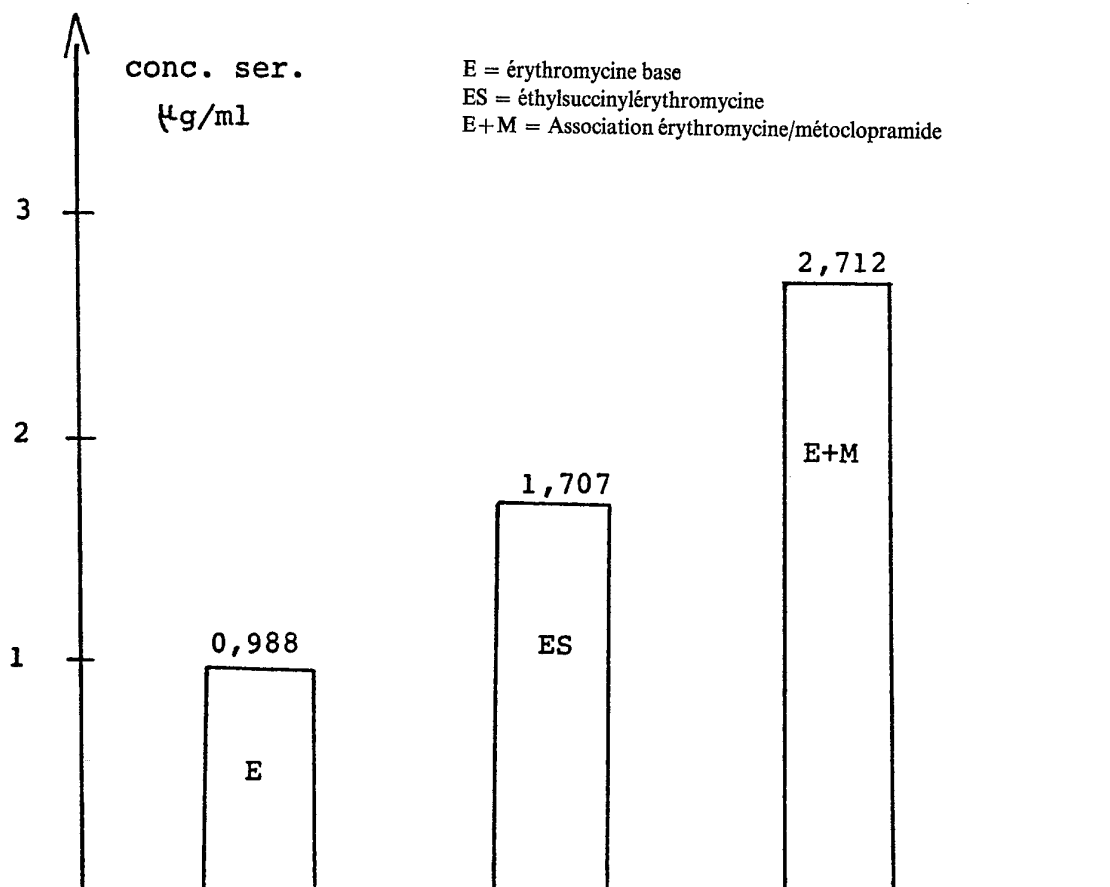
Tableau IV (suite)

Obs.	Erythromycine (ES)
6	0,74
7	4,70
8	0,62
9	0,15
Total	15,36
Moyenne	1,707

On constate, comme avec l'érythromycine base, une certaine irrégularité dans les concentrations sériques obtenues. Si la concentration sérique moyenne observée avec l'ester (1,707 µg/ml) est supérieure à celle de l'érythromycine base (0,988 µg/ml), elle reste néanmoins inférieure à celle de l'association de l'invention (2,712 µg/ml) (fig. 2).

Figure 2

Concentrations sériques moyennes d'érythromycine au bout de 2 h



Le nouveau médicament selon l'invention est approprié pour le traitement des affections bactériennes à germes sensibles à l'érythromycine (tableau V) et en particulier dans les infections ou surinfections des voies respiratoires de la sphère ORL et dans la prophylaxie de l'infection postopératoire.

L'association peut être préparée selon l'invention par le mélange de l'érythromycine avec du métoclopramide ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et éventuellement avec des véhicules ou excipients usuels, non toxiques, pharmaceutiquement appropriés.

L'association de l'invention peut être utilisée sous forme de capsules, comprimés, dragées, poudre, granulés, suspensions buvables.

Les méthodes de préparation de ces différentes formes sont connues et on peut utiliser des substances qui ne réagissent pas avec les composés, par exemple du lactose, du stéarate de magnésium, de l'amidon, du talc, des celluloses, de la lévillite, du Tween 80, du saccharose, et les autres véhicules d'usage dans les préparations médicamenteuses.

Le rapport en poids des deux composés érythromycine/métoclopramide peut varier dans de larges mesures. On emploie avantageusement pour une partie en poids de métoclopramide (ou la quantité équivalente en base de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables) environ 10 à 200 parties en poids et de préférence 20 à 100 parties en poids d'érythromycine.

La dose pour adultes préférentielle est répartie en deux prises/d, de 5 à 10 mg de métoclopramide (ou la quantité équivalente en base de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables) pour 400 à 600 mg d'érythromycine.

La forme pédiatrique préférentielle comprend une suspension des deux substances actives microencapsulées, la dose quotidienne par kilo étant de 0,25 à 0,50 mg de métoclopramide (ou la quantité

équivalente en base de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables) pour 30 à 50 mg d'érythromycine.

(Tableau en tête de la colonne suivante)

Les doses indiquées ne doivent pas nécessairement être strictement respectées, des dosages dépassant les limites citées pouvant également être appliqués selon avis médical.

Afin d'illustrer les caractéristiques techniques de la présente invention, quelques exemples de réalisation vont être décrits, étant bien entendu que ceux-ci ne sont pas limitatifs quant à leur mode de mise en œuvre et aux applications que l'on peut en faire.

Exemple 1:

Des comprimés ont été préparés selon la composition suivante:

Erythromycine base	0,300 g
Métoclopramidemonochlorhydrate exprimé en base	0,005 g
Fécule desséchée	0,065 g
Lactose	0,150 g
Méthylcellulose 1500 cps	0,0065 g
Lévillite	0,021 g
Stéarate de magnésium	0,009 g

Pour la préparation des comprimés, l'érythromycine et le métoclopramide ont été mélangés avec la fécule desséchée et le lactose selon le procédé des dilutions successives. Le mélange a été granulé avec la méthylcellulose. La lévillite et le stéarate de magnésium ont été ajoutés au granulé avant de procéder à la compression.

Il est possible de substituer à la méthylcellulose tout autre agent granulant approprié: éthylcellulose, polyvinylpyrrolidone, empois de fécule, gomme arabique, etc. On peut aussi remplacer la fécule par un autre désintégrant: amidon de maïs, carboxyméthylfécule, alginate, cellulose microcristalline, etc.

Tableau V

Concentrations minimales inhibitrices d'érythromycine exprimées en microgrammes par millilitre de milieu	
Cocci à gram positif	
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,01-0,2
<i>Str. pyogenes</i>	0,02-0,2
<i>Str. non groupables</i>	0,02-3,1
<i>Str. faecalis</i>	0,6 -3,1
<i>Staph. aureus</i>	0,01-1,6
<i>Staph. epidermidis</i>	0,2 -3,1
Cocci à gram négatif	
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,2 -1,6
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,04-0,4
Bacilles à gram positif	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,2 -3,1
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,2
<i>Erysipelothrix insidiosa</i>	0,06
<i>Plectridium tetani</i>	0,2 -0,6
<i>Clostridium perfringens</i>	0,1 -0,2
Bacilles à gram négatif	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,4 -3,1
<i>Bordetella pertussis</i>	0,2
<i>Pasteurella multocida</i>	0,8
<i>Brucella melitensis</i>	0,3
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,8 -6,2
Mycoplasme	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,004-0,016

Exemple 2:

Des granulés ont été préparés selon la composition suivante:

Erythromycine base	0,600 g
Métoclopramidemonochlorhydrate exprimé en base	0,010 g
Cellulose microcristalline (Avicel RC 591)	0,200 g
Saccharinate	0,020 g
Carboxyméthylcellulose 7 HOXF	0,200 g
Tween 80	0,003 g
Arôme en poudre	q.s.
Saccharose	q.s.p. 5 g

Pour la préparation des granulés, l'érythromycine et le métoclo-

pramide ont été mélangés avec le saccharinate, le Tween 80 et le saccharose. Le mélange a été granulé par la carboxyméthylcellulose. Après granulation et séchage, la cellulose microcristalline et l'arôme ont été ajoutés.

Il est possible de substituer à la cellulose microcristalline du vee-gum ou tout autre agent épaississant.

Exemple 3:

La poudre pour suspension a été préparée selon la composition suivante:

Erythromycine base	3 g
Métoclopramidemonochlorhydrate exprimé en base	0,050 g
Cellulose microcristalline (Avicel RC 591)	0,800 g
Saccharinate	0,100 g
Carboxyméthylcellulose 7 HOXF	0,800 g
Tween 80	0,030 g
Arôme en poudre	q.s.
Saccharose	q.s.p. 50 g

Après broyage, procéder au mélange des éléments. 50 g de ce mélange seront complétés à 150 ml par de l'eau, au moment de l'emploi.

Conserver au réfrigérateur cette solution.

1 cuillère à soupe contiendra: érythromycine, 300 mg, et métoclopramide, exprimé en base, 5 mg.

Le saccharose peut être remplacé par un mélange de saccharose/mannitol.

A titre d'exemple de l'intérêt en clinique humaine de l'association de l'invention, on peut citer:

— le cas d'une malade de 37 ans, atteinte d'une angine à streptocoque β hémolytique appartenant au groupe A (prélèvement positif), accompagnée d'une fièvre de 40°C et présentant une dysphagie intense.

L'administration matin et soir de l'association de 600 mg d'érythromycine et de 10 mg de métoclopramide provoque une défervescence rapide. L'apyrexie est obtenue en 48 h. Le traitement a été poursuivi pendant 10 d. Les prélèvements de gorge effectués aux 14^e et 21^e d ont été négatifs.

La tolérance a été parfaite; aucun effet secondaire n'a été observé, en particulier l'examen des urines a été normal.

Citons aussi:

— le cas d'un malade de 51 ans, grand fumeur, souffrant d'épisodes de surinfection de bronchite chronique à répétition.

L'administration matin et soir de 600 mg d'érythromycine et de 10 mg de métoclopramide a provoqué, en 4 d, une défervescence totale avec assèchement complet de l'expectoration.

La tolérance a été parfaite. Aucun effet secondaire n'a été observé.