

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 609 631**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **87 00400**

⑤1 Int Cl^{*} : A 61 K 31/10, 9/10, 31/425.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 15 janvier 1987.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 29 du 22 juillet 1988.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SANOFI, Société Anonyme et SOCIETE
NATIONALE ELF AQUITAINE, Société Anonyme. — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : Jean-Claude Gautier ; Gilbert Pastor.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Compositions liquides stables à base de bithionol.

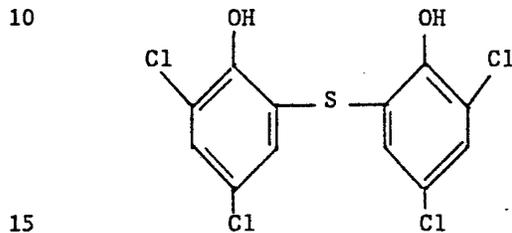
⑤7 L'invention concerne une composition anthelminthique et
fongicide comprenant le bithionol en tant que principe actif.
Cette composition est une microémulsion du principe actif
dans un liquide renfermant de l'eau, au moins un solvant du
bithionol et un ou plusieurs agents tensioactifs.
Applications thérapeutiques et agricoles.

FR 2 609 631 - A1

D

L'invention concerne une composition de bithionol sous une forme nouvelle permettant diverses applications thérapeutiques et agricoles de ce composé, plus vastes et efficaces qu'antérieurement. Elle comprend notamment des compositions liquides, stables, pouvant contenir
5 - en association avec le bithionol - un dérivé de tétramisole lévogyre.

Le composé, connu dans le commerce sous la dénomination de bithionol répond à la formule



bis (hydroxy-2 dichloro-3,5 phényl) sulfure. Ce produit est connu comme agent antiparasitaire et fongicide : il est employé avec succès en thérapeutique, en particulier celle des animaux. Ainsi, est-il couramment employé comme anthelminthique pour le traitement de la
20 douve du foie, surtout dans l'élevage d'ovins et de bovins. Cependant, étant donné l'insolubilité dans l'eau de ce produit, la forme habituelle d'administration consistait jusqu'à présent à donner à l'animal une suspension aqueuse de ce médicament ce qui rendait difficile une telle administration parce que la sédimentation des particules fines de l'anthelminthique dans leur suspension fausse le
25 dosage et peut conduire accidentellement à un sous- ou surdosage. Dans le premier cas, l'efficacité du médicament étant compromise, il y a des risques de mortalité du cheptel du fait de la maladie ; dans le second cas, on risque des intoxications plus ou moins graves. Bien
30 que le bithionol soit plus ou moins soluble dans différents solvants, on ne pouvait pas en envisager l'administration par voie parentérale à cause des réactions possibles de ces solvants qui ne répondaient

pas aux impératifs d'inocuité requis en thérapeutique vétérinaire ; certains d'entre eux auraient pu convenir à condition d'être dilués avec de l'eau, mais cette solution ne pouvait pas être appliquée,
5 parce qu'une dilution aqueuse fait reprécipiter le produit actif.

Pour les mêmes raisons, il était impossible d'obtenir une solution homogène d'un mélange de bithionol avec un strongylicide.

Une certaine amélioration des possibilités d'administration de produits antidouviks (notamment le bithionol) a été décrite dans le
10 brevet australien 527 154 qui décrit la solubilisation du principe actif dans un liquide organique tensioactif de préférence hydrophile permettant d'obtenir une certaine compatibilité avec l'eau. Toutefois les concentrations en produit antidouvik qu'il permet d'atteindre restent limitées le plus souvent de 2 à 4 % (poids/volume) et au
15 maximum 6 %, c'est-à-dire des concentrations identiques à celles de la formulation classique en émulsions.

Selon la présente invention il est au contraire possible d'obtenir des concentrations en bithionol plus de 3 fois supérieures à celles-ci ce qui permet de réduire dans les mêmes proportions les
20 volumes à administrer aux animaux à traiter.

La présente invention apporte un progrès marqué dans les traitements des atteintes justiciables du bithionol et des mélanges de ce composé avec d'autres anthelminthiques. Elle permet en effet l'association de composés actifs différents sous la forme d'un liquide
25 homogène, ne donnant pas lieu à la sédimentation, susceptible par conséquent d'être dosé avec précision et appliqué par des personnes non spécialisées. Un autre avantage considérable de la composition suivant l'invention est la possibilité de l'administration de celle-ci par injection.

30 La possibilité d'associer entre eux plusieurs anthelminthiques a déjà été mentionnée dans le brevet australien n° 527 154. Compte tenu des faibles concentrations en antidouviks atteintes par le procédé revendiqué, la concentration en principe actif hydrosoluble tel que le lévamisole est toujours supérieure à celle de l'antidouvik tel

que le bithionol (rapport maximum 0,66) ce qui peut conduire à des accidents par surdosage du lévamisole ou à une inefficacité des compositions par sous dosage du bithionol.

5 La présente invention permet d'associer sous forme liquide stable un antidouvique : le bithionol avec un strongylicide tel que le lévamisole dans des rapports de concentration toujours supérieur à 1 et pouvant même dépasser 4.

10 Or les études effectuées ont montré que les rapports des concentrations antidouvique/strongylicide devaient se situer de préférence entre 2 et 4 pour conduire à l'efficacité maximum.

15 La présente invention autorise donc l'administration d'associations bithionol, strongylicide dans des proportions optimales permettant de traiter les animaux de façon efficace en une seule administration à la fois contre la grande douve et contre les strongles.

20 Un autre avantage également très important de la composition selon l'invention est qu'elle permet l'utilisation du bithionol et des autres anthelminthiques, composant le mélange, à des doses moindres que celles qui étaient jusqu'alors utilisées, ce qui améliore sensiblement l'indice thérapeutique.

25 Sous cette nouvelle forme de liquide homogène, stable, les propriétés fongicides du bithionol peuvent être mises à profit non seulement en ce qui concerne l'homme ou les animaux, y compris en aquaculture, mais également vis-à-vis des plantes. Il devient en effet possible de pulvériser le liquide ou solution suivant l'invention sur les plantes dont les feuilles absorbent alors le principe actif, au lieu de le laisser sous la forme d'une poudre sur leur surface : on gagne ainsi considérablement en activité.

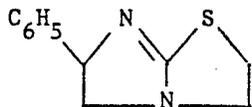
30 La nouvelle forme des compositions suivant l'invention est une microémulsion d'une solution organique du composé en question dans un milieu aqueux formulée à l'aide d'un agent tensio actif. Ces microémulsions ont pratiquement l'aspect extérieur de solutions vraies. Elles jouissent d'une stabilité très convenable à des

températures ne dépassant pas 70°C et surtout entre 0 et 60°C, ce qui veut dire qu'à ces températures, les liquides suivant l'invention peuvent être conservés indéfiniment, sans qu'il y ait sédimentation
 5 de bithionol ou d'un autre constituant.

De préférence, la composition suivant l'invention contient également un agent de neutralisation de l'acidité ou/et un anesthésique local, ce qui, à la fois, rend son application indolore et améliore sa stabilité au stockage.

10 Dans une forme d'exécution préférée, la composition liquide renferme en outre un ou plusieurs autres produits actifs, pour augmenter le spectre d'activité du bithionol. De tels produits sont des tétramisoles, c'est-à-dire tétrahydro-2,3,5,6 phényl-6 imidazo (2,1-b)thiazoles

15



20

DL, D(+), L(-) et leurs sels, en particulier chlorhydrates. Parmi ces thiazoles, le levamisole, c'est-à-dire la forme L(-), et surtout son chlorhydrate constituent un anthelminthique et un immuno-
 20 potentialisateur très apprécié. Le chlorhydrate de L(-) levamisole est commercialement disponible. Il peut être très avantageusement incorporé dans les compositions suivant l'invention, d'autant plus que sa solubilité dans l'eau est de l'ordre de 20%.

25

Ainsi, une composition particulièrement utile en thérapeutique animale est-elle constituée par une microémulsion de bithionol renfermant du chlorhydrate de levamisole. Bien entendu d'autres dérivés du thiazole sus-indiqué peuvent faire partie de la composition suivant l'invention, à côté du bithionol ; tel est par exemple le cas
 30 du dl tétramisole ; cependant, les formes L(-) sont en général plus efficaces.

Lorsque la composition suivant l'invention contient du chlorhydrate de levamisole ou d'un autre composé tétramisologique, il est important d'y inclure également un tampon de pH pour en assurer la stabilité ; le pH préféré est alors compris entre 1 et 4, ce qui concilie la stabilité du chlorhydrate de levamisole avec celle du bithionol. Dans ces cas, il est souhaitable d'ajouter un anesthésique local pour contrebalancer l'effet d'un milieu un peu trop acide.

D'une façon générale, les compositions stables, liquides et homogènes, suivant l'invention, contenant éventuellement un dérivé thiazolique mentionné plus haut, présentent les teneurs suivantes, % en poids/volume :

	En général	préférées
Bithionol	8 à 25	12 à 20
15 Composé thiazolique	{ ou 0 à 10 1 à 10	2 à 8
Solvant de bithionol	20 à 60	25-55
Agent tensio actif	1 à 40	5-35
Neutralisant	0 à 15	0-10
Eau tamponnée	5 à 50	8-35
20 Anesthésique local	0 à 1	0 à 1

Lorsqu'on respecte les proportions appropriées, dont les limites sont définies ci-dessus, les compositions liquides sont stables, homogènes et transparentes dans le domaine de température indiqué plus haut. Elles présentent cette particularité que, si l'on s'écarte du domaine de température de stabilité, les particules, qui se séparent alors, se réémulsionnent quand la température est ramenée au domaine de stabilité ; on s'en rend compte par le fait que le liquide redevient transparent.

Pour les administrations parentérales, il est préférable d'utiliser des compositions dont la viscosité est inférieure à 65 cP à 37°C ; les viscosités préférées se situent entre 25 et 60 cP à 37°C.

La préparation d'une composition suivant l'invention comprend de préférence la dissolution préalable du bithionol dans un solvant organique ou un mélange de solvants organiques présentant un caractère légèrement amphiphile qui lui permet de jouer le rôle de cotensioactif pour la formation de la microémulsion. Il doit être choisi parmi les liquides admissibles en pharmacie vétérinaire. Tels sont par exemple les composés suivants :

diméthylacétamide, N-méthylpyrrolidone, glycérol, alcool benzylique, éthanol, acétone, diméthylsulfoxyde, sulfolane, lactate d'éthyle, esters d'acides gras, par exemple myristate ou laurate d'isopropyle, glycols, tels que éthylène-, propylène-, butylène-glycol ou hexylèneglycol, éthers de ces glycols, notamment éthyl éther de l'éthylène glycol, du propylène glycol, ou du butylène glycol ; conviennent également les isopropyl éthers ou les butyls éthers correspondants ; diglycols comme diéthylène glycol, et leurs dérivés comme les éthyl-propyl-isopropyl-ou butyl-éthers du diéthylène glycol ; esters gras de l'éthylène glycol ou du propylène glycol, comme laurate, myristate, palmitate, oléate, stéarate de l'éthylène glycol ou du propylène glycol ; esters gras des diglycols correspondants ; polyéthylène et polypropylène glycols de différentes masses moléculaires, notamment 200 à 1500 ou plus.

L'énumération qui précède est donnée à titre non limitatif ; il est possible d'employer encore d'autres solvants ; les solvants préférés étant naturellement ceux dans lesquels la solubilité du bithionol est la plus élevée.

Les tensio-actifs de la composition sont, bien entendu, choisis parmi les agents de surface présentant toute garantie quant à leur emploi en pharmacie vétérinaire ; on peut indiquer à titre d'exemples non limitatifs : esters de sorbitol et leurs dérivés polyoxy éthylénés, les huiles de ricin polyoxy éthylénées, les alcools gras polyéthoxylés, les copolymères séquencés oxyde d'éthylène/oxyde de propylène, le lauryl sulfate de sodium, le dioctyl sulfosuccinate de sodium, lécithines d'oeuf ou de soja, etc.

Comme mentionné plus haut, la composition suivant l'invention contient de préférence un neutralisant de l'acidité du bithionol ; celui-ci doit être compatible avec l'utilisation en pharmacie, lorsque la composition est prévue pour des applications thérapeutiques. Des neutralisants préférés sont des amines non toxiques, notamment mono-, di- ou tri-éthanolamine. On peut cependant utiliser d'autres bases minérales ou organiques.

Un adjuvant fort utile, stabilisant, des nouvelles compositions, est un tampon de pH qui peut être constitué par la solution aqueuse de la composition d'un système de sels tampon classiques. Conviennent particulièrement des phosphates (KH_2PO_4 - Na_2HPO_4) ou, selon le cas, des tampons acétique, citrique, formique, lactique, tartrique ou mandélique. La question du pH ayant une grande importance pour la stabilité de la composition, il convient de distinguer entre les cas où le bithionol est seul et celui où il est accompagné d'un chlorhydrate de tétramisole. Dans le premier cas, les pH les plus favorables s'échelonnent de 5 à 9, la concentration en sels-tampon étant généralement de 0,005 M à 1 M, et principalement entre 0,01 M et 0,1 M. En présence de chlorhydrate de tétramisole ou de levamisole, le pH est compris dans les limites entre 1 et 4. Pour les compositions renfermant à la fois du bithionol et du chlorhydrate de levamisole, le milieu est tamponné, à pH 1 à 4 de préférence 1,5 à 3,5 au moyen d'un des tampons acides mentionnés plus haut, et de préférence additionné d'un anesthésique local du type lidocaïne.

Les compositions suivant l'invention peuvent être stérilisées, avant leur emploi, par chauffage à une température suffisamment élevée ; en effet, comme déjà signalé dans la présente description, lorsqu'une séparation s'est produite au sein de la microémulsion, notamment du fait de la stérilisation, la composition initiale, limpide et homogène, se refait d'elle-même lorsque la température est ramenée dans le domaine de stabilité de la composition.

Compte tenu de la finesse de la microdispersion (inférieure à 400 A) et de leur faible viscosité, les compositions suivant l'invention peuvent être également traitées par filtration stérilisante.

5 Un avantage, important pour les emplois thérapeutiques, est que, si l'on ajoute une quantité limitée - généralement de 1 à 10% - de la nouvelle composition à une solution de sérum physiologique (9 g NaCl/l), on obtient une solution limpide ou, au moins, une dispersion
10 extrêmement fine de la composition. Il en résulte pour la composition la possibilité de pénétrer les milieux physiologiques, fait très important pour les applications parentérales. Une bonne résorption de la composition injectée est ainsi assurée.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs qui suivent.

15 Dans le souci de simplification, certains composants ont été désignés par leur dénomination commerciale, dont voici les significations.

20	"Pluriol 9400"	Copolymère séquencé oxyde d'éthylène-oxyde de propylène à 40% d'oxyde d'éthylène, commercialisé par la Société BASF.
	"Pluriol 6800"	Copolymère séquencé oxyde d'éthylène-oxyde de propylène à 80% d'oxyde d'éthylène, commercialisé par la BASF.
25	"Cremophor EL"	Huile de ricin éthoxylée vendue par la société BASF.
	"Mergital EL 33"	Huile de ricin éthoxylée vendue par la société Henkel.

EXEMPLE 1 A 4

Microémulsions contenant du bithionol comme seul principe actif.

		Compositions n°			
		1	2	3	4
5	: Composants (% en poids/volume)				
	: Bithionol	20	16	12	10
10	: Monoéthyléther du diéthylène glycol				
	: Lactate d'éthyle				6
	: N-méthyl pyrrolidone	21			
	: Monoéthanolamine	3	2		1,5
15	: Triéthanol amine			2	
	: Pluriol 9400	20	20		
	: Cremophor EL				22,5
	: Pluriol 6800			22,5	
	: Eau pour injectior avec tampon	QS	QS	QS	QS
20	: Phosphate (0,025 M KH_2PO_4	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
	: (0,025 M Na_2HPO_4				
	: pH	6,96	7,2	7	6,7
	: Viscosité à 37°C (cP)	47	42,3	54	27
25					

EXEMPLES 5 A 11

Microémulsions contenant du bithionol et du chlorhydrate de lévamisole.

		Compositions n°							
		5	6	7	8	9	10	11	
5	: Composants								
	: (% en poids/volume)								
	: Bithionol	17,6	17,6	16	20	20	8	17,6	
	: Lévamisole								
10	: chlorhydrate	5,2	7	3,8	5,2	7	1,9	7	
	: Lidocaine		1	1	1				
	: Monoéthyléther du								
	: diéthylène glycol	23,3	21	24,5	28	21,2	25	22,5	
	: Lactate d'éthyle			4,2			4,8		
15	: Alcool benzylique	0,95	0,95		0,95	0,95		0,95	
	: N-méthyl pyrrolidone	26,3	26,3	6	20	27,8		26,5	
	: Monoéthanolamine		0,9	0,4	0,35	0,35		0,35	
	: Pluriol 9400	20	20		20	20		20	
	: Mergital EL 33			25				35,2	
20	: Eau pour injection								
	: avec tampon mandéli-								
	: que 1 M			QS				100 ml	
	: pH	2,54	2,25	2,46	2,34	2,3	2,64	2,3	
25	: Viscosité à 37°C (cP)	47	47,6	56,5	50,4	52,4	64,8	48,3	

Les compositions selon l'invention se sont montrés efficaces chez l'animal.

Ainsi les microémulsions contenant du bithionol uniquement se sont révélées actives contre *Fasciola hepatica* tandis que les microémulsions contenant du bithionol associé au lévamisole montrent une activité aussi bien contre *Fasciola hepatica* que contre *Dictyocaulus viviparus* et les espèces de strongles digestives.

Cette efficacité des compositions selon l'invention n'est accompagnée d'aucun effet secondaire tant du point de vue local que du point de vue général.

5 Par ailleurs des essais de stabilité des compositions selon l'invention ont été réalisés.

On constate que le bithionol se conserve bien pratiquement à tous les pH testés. Par contre le chlorhydrate de lévamisole nécessite des pH assez bas.

10 Des pH compris entre 1 et 4 et de préférence entre 1,5 et 3,5 donnent les meilleurs résultats pour l'ensemble des 2 principes actifs.

D'autre part, une étude de stabilité du principe actif en fonction du temps a été effectuée avec différentes formulations selon l'invention.

15 On trouvera dans les tableaux suivants les résultats obtenus avec la composition n° 2 qui contient seulement du bithionol comme principe actif, et avec les compositions 7 et 10 qui contiennent l'association bithionol-chlorhydrate de lévamisole.

STABILITE DE LA SOLUTION 2 (PH 7,2)

20	: Temps (en mois)	: 0	: 2	: 3	: 6	: 12	: 18	: 24	:
	: Bithionol (en %)	: 16	: 15,9	: 16,1	: 16	: 15,9	: 16	: 16	:

STABILITE DE LA SOLUTION 10 (PH 2,64)

25	: Temps (en mois)	: 0	: 3	: 6	: 12	: 18	:
	: Bithionol (en %)	: 8	: 8	: 7,95	: 8	: 8	:
30	: Levamisole	:	:	:	:	:	:
	: chlorhydrate (en %)	: 1,9	: 1,9	: 1,85	: 1,85	: 1,9	:

STABILITE DE LA SOLUTION 7 (PH 2,46)

		0	3	6	12	18	
5	: Temps (en mois)	:	:	:	:	:	:
	: Bithionol (en %)	: 16	: 15,9	: 15,8	: 16	: 15,9	:
	: Levamisole	:	:	:	:	:	:
10	: chlorhydrate (en %)	: 3,8	: 3,8	: 3,7	: 3,6	: 3,7	:

Ces résultats montrent l'excellente conservation des compositions selon l'invention.

REVENDEICATIONS

1. Composition anthelminthique et fongicide comprenant le bithionol en tant que principe actif, caractérisée en ce que la composition est une microémulsion du principe actif dans un liquide renfermant de l'eau, au moins un solvant du bithionol et un ou plusieurs agents tensioactifs.
- 05 2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le solvant et le tensioactif sont choisis parmi ceux dont l'utilisation en thérapeutique animale est admise.
3. Composition suivant l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est constituée en gramme pour cent ml : de 8 à 25 de
10 bithionol, 20 à 60 d'un ou plusieurs solvants de ce composé, 1 à 40 d'agent tensioactif, 0 à 15 d'un neutralisant du bithionol et 5 à 50 d'eau.
4. Composition suivant la revendication 3, caractérisée en ce que l'eau qu'elle contient est tamponnée à un pH de 5 à 9.
- 15 5. Composition suivant la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre un autre composé actif, anthelminthique, hydrosoluble, en particulier un composé thiazolique, notamment le levamisole.
6. Composition suivant la revendication 5, caractérisée en ce que
20 l'autre composé anthelminthique est le chlorhydrate de L(-) levamisole.
7. Composition suivant l'une des revendications 5 ou 6, caractérisée en ce que la teneur en ce composé thiazolique, particulièrement en chlorhydrate de lévamisole, est comprise entre 1 et 10% en
25 poids/volume et le milieu aqueux est tamponné à un pH de 1 à 4, notamment 1,5 à 3,5.
8. Composition suivant la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle contient en gramme pour cent ml : 8 à 25 de bithionol, 1
à 10 de chlorhydrate de lévamisole ou de tétramisole, 20 à 60
30 d'un ou plusieurs solvants dudit bithionol, 1 à 40 d'agent

tensioactif, 0 à 5 d'une alcanolamine, 0 à 1 d'un anesthésique local type lidocaïne et 5 à 50 d'eau tamponnée à un pH de 1 à 4, notamment 1,5 à 3,5.

- 5 9. Composition suivant la revendication 8, caractérisée en ce que le rapport des concentrations des principes actifs :
Bithionol/chlorhydrate de levamisole est supérieur à 1.
- 10 10. Composition suivant l'une des revendications 1 à 9 utilisable comme remède contre des atteintes d'animaux, particulièrement ovins et bovins, notamment contre la fasciolose et les strongles gastro-intestinaux ou pulmonaires.