

2007

2.1927

Brevet N° 8557
 du 17 août 1984
 Titre délivré : 24 AVR. 1985

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

notice corrigée du 17.9.84

I. Requête

La société dite: MAY & BAKER LIMITED, RM 10 7XS, Dagenham, Essex,
 Grande-Bretagne, représentée par Maître Alain RUKAVINA, avocat
 avoué à Luxembourg, 11a, boulevard Joseph II, agissant en (2)
 qualité de mandataire,
 dépose(nt) ce dix-sept août 1984 quatre-vingt-quatre (3)
 à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"Nouvelles compositions injectables"

2. la délégation de pouvoir, datée de Dagenham le 6 juillet 1984.
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
4. // planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 17 août 1984.

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

Monsieur John Howard BELL, Woodbank, 34, Fairmount Drive, (5)
Loughborough, Leicestershire; Monsieur Robert Paul HASLAM, 71, Pear-
tree Close, South Ockendon, Essex; Monsieur Andrew LEWIS,
23, Harvest Close, South Woodham Ferrers, Essex, tous en Grande-
 revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) Bretagne

(6) brevet d'invention déposée(s) en (7) Grande-Bretagne

le 19 août 1983 sous le no 83-22-364 (8)

au nom de la déposante (9)

élit(é lisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

11a, boulevard Joseph II (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à six mois. (11)

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

17 août 1984

à 15.00 heures



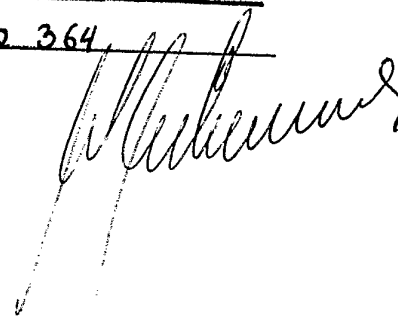
Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 B. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu — (3) agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'acquisition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant original — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

2.4027

Revendication de la priorité
de(s) la demande(s) correspondante(s)
déposée(s) en Grande-Bretagne
le 19 août 1983
sous le n° 83 22 364

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'M. Williams', is written over the bottom right portion of the priority claim text.

BREVET D'INVENTION

NOUVELLES COMPOSITIONS INJECTABLES

MAY & BAKER LIMITED

La présente invention concerne des compositions liquides à base d'(hydroxy-2 éthyl)-1 nitro-5 imidazole.

L'(hydroxy-2 éthyl)-1 nitro-5 imidazole (appelé ci-après métronidazole) est un agent bien connu pour combattre les infections amibiennes et trichomonales et les infections provoquées par les bactéries anaérobies.

Afin de maintenir par voie parentérale des niveaux efficaces de métronidazole dans les tissus pendant un laps de temps raisonnable, par exemple des temps allant jusqu'à 8 heures, il est fréquemment nécessaire d'administrer des doses relativement grandes de métronidazole, allant jusqu'à 500 mg. Le métronidazole est relativement insoluble dans l'eau puisque sa solubilité est environ de 0,8 % (poids/volume) à la température ambiante, ce qui nécessite l'administration d'un volume de 100 cm³ d'une solution à 0,5 % (poids/volume) pour atteindre une dose de 500 mg, ce qui nécessite une perfusion intraveineuse de la solution, le volume en question à administrer étant beaucoup trop grand pour être administré par voie intramusculaire ou sous-cutané. Ceci est relativement peu pratique et il existe un besoin de disposer de compositions plus concentrées pour des injections, en particulier pour usage vétérinaire et plus spécialement des compositions qui pourraient permettre l'administration d'une dose de métronidazole efficace pendant un temps allant jusqu'à 24 heures, c'est-à-dire 1 500 mg, en une injection unique sous un volume relativement petit, par exemple 3 à 5 cm³.

On peut obtenir des solutions aqueuses contenant du métronidazole, à des concentration beaucoup plus fortes que celles obtenues en utilisant le métronidazole lui-même, par exemple des solutions à 50 % (poids/volume) et plus, en utilisant des sels de métronidazole qui sont beaucoup plus solubles dans l'eau, par exemple le phosphate potassique de métronidazole. Cependant, de telles solutions concentrées sont hypertoniques, c'est-à-dire qu'elles possèdent une forte pression osmotique par rapport aux fluides de l'organisme et provoquent des douleurs et une intolérance locale à l'injection.

Des suspensions qui soient satisfaisantes pour l'injection et qui contiennent une forte proportion de solide, par exemple supérieure à 20 % (poids/volum) sont souvent difficiles à préparer, ont des durées de vie de stockage qui ne sont pas satisfaisantes et provoquent souvent des douleurs et une intolérance locale au point d'injection.

Il est de plus généralement recommandé pour l'injection que le solide soit sous forme de particules très fines, généralement ayant une dimension maximum moyenne de 10 microns ou moins, et de préférence inférieur à 5 microns.


Il est généralement bien connu qu'il est normalement nécessaire d'incorporer des agents mouillants et des agents de mise en suspensions dans les suspensions de fines particules destinées à l'injection afin d'obtenir une suspension ayant une mobilité suffisante et, si les particules se séparent du milieu liquide, de permettre leur mise en suspension, pour que l'on puisse remplir facilement et de façon précise la seringue hypodermique avec la dose nécessaire se trouvant dans le conteneur, et de l'injecter dans le corps.

Les essais pour préparer des suspensions injectables aqueuses concentrées, c'est-à-dire allant jusqu'à 50 % (poids/volume), contenant des fines particules de métronidazole, c'est-à-dire des particules ayant une dimension maximum moyenne de 10 microns ou même 5 microns ou moins, se sont révélés décevants, car les suspensions ont une viscosité trop forte pour être acceptable, car cela les rend très difficiles à aspirer dans la seringue hypodermique et à les en expulser, même lorsqu'on utilise des agents mouillants ou des agents de mise en suspension dans les suspensions injectables.

Il a maintenant été trouvé que l'on pouvait préparer des suspensions aqueuses satisfaisantes contenant jusqu'à environ 80 % de métronidazole (poids/volume) en utilisant des particules de métronidazole ayant une dimension maximum moyenne supérieure à 10 microns, lesdites particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns, et ne contenant pas plus d'environ 10 % en poids de

particules de 80 microns, de préférence 60 microns, ou plus de dimension maximum, les pourcentages en poids de particules étant mesurés par une méthode de dispersion de lumière laser. Ces suspensions aqueuses injectables de métronidazole ne provoquent pas de
05 douleurs à l'injection intramusculaire et/ou pas d'intolérance locale, et la vitesse de diffusion du métronidazole dans les tissus à partir du point d'injection est telle que le taux de métronidazole dans les tissus peut être maintenu au niveau requis par une seule injection journalière.

10 Il est également bien connu que les solides en présence de leurs solutions saturées subissent un accroissement de la taille des particules par un phénomène de maturation d'Ostwald ou de recristallisation, phénomène qui fait que les grosses particules croissent aux dépens des particules plus petites. On a trouvé que cela se
15 produisait avec des suspensions de métronidazole dans l'eau après quelques jours, par exemple 5 jours. Cette accroissement de la taille des particules de métronidazole dans les suspensions est indésirable, car un grossissement excessif peut produire des gros cristaux qui bouchent l'aiguille de la seringue hypodermique ou
20 interfèrent avec le flux de la suspension aqueuse traversant l'aiguille et affectent de façon néfaste la remise en suspension des particules de métronidazole dans le milieu de suspension, de sorte qu'un volume donné de suspension ne contient pas la quantité attendue de métronidazole. On connaît beaucoup de régulateurs de crois-
25 sance de particules, c'est-à-dire des agents qui suppriment ou contrôlent la croissance des particules solides en contact avec leurs solutions saturées, par exemple les TWEENS, les poly (vinylpyrrolidones), la lécithine, le sel de sodium de la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et les mélanges de ces
30 régulateurs. De tous ces régulateurs de croissance de particules l'hydroxypropylméthylcellulose a été trouvée efficace pour empêcher la croissance des particules de métronidazole dans les suspensions aqueuses de métronidazole selon la présente invention, à une concentration convenable comprise entre 0,4 et 5,0 % (poids/volume).



En conséquence, si l'on désire préparer une suspension aqueuse injectable de métronidazole selon la présente invention qui puisse être conservée pendant une période allant de quelques jours à un mois sans accroissement préjudiciable de la taille des particules de métronidazole, cela peut être réalisé en incorporant à la suspension une proportion efficace d'hydroxypropylméthylcellulose et plus spécialement une hydroxypropylméthylcellulose dont la viscosité de la solution aqueuse à 2 % (poids/volume) soit comprise entre 2 et 8 centipoises à 20°C, par exemple le produit qui est commercialement disponible sous le nom de marque "PHARMACOAT 606". L'hydroxypropylméthylcellulose sert également d'agent de mise en suspension retenant les particules de métronidazole en suspension et facilitant la remise en suspension des particules de métronidazole qui se sont séparées à partir de la suspension. Cependant, si l'on a l'intention d'administrer la suspension aqueuse injectable de métronidazole, immédiatement ou très peu de temps après sa préparation, c'est-à-dire avant que ne se produise le grossissement des particules de métronidazole, on peut utiliser d'autres agents de mise en suspension qui n'inhibent pas la croissance des particules de métronidazole, par exemple les produits d'éthoxylation de l'huile de castor et l'huile de castor hydrogéné, y compris les produits commercialement disponibles sous les noms de marque CREMOPHOR RH 410, EL, RH 60 et RH 40, ARLATONE 285 et 164, l'oxyde de propylène éthyloxylé à des degrés divers, y compris le produit commercialement disponible sous le nom de marque PLURONIC L 62, F 68 et 108, les éthoxylates de sorbitan partiellement estérifié avec des acides gras, y compris les produits commercialement disponibles sous le nom de marque TWEEN, les poly(vinylpyrrolidones), la lécithine, le sel de sodium des carboxyméthylcelluloses et le CARBOMER BP (polymère de synthèse à haut poids moléculaire d'acide acrylique réticulé avec un sucrate d'allyle et contenant 56 à 68 % de radicaux acide carboxylique).


Puisque les suspensions aqueuses de particules de métronidazole sont destinées à être administrées par injection, on appréciera qu'elles soient préparées à partir de matériaux stériles ou

stérilisées après préparation et stockées dans des conditions stériles ou bien contiennent des agents de préservation contre une contamination microbienne.

Lorsque la suspension aqueuse injectable de métronidazole
05 doit être stockée dans un conteneur multi-doses duquel on extraira la quantité nécessaire de suspension pour une dose unitaire comme et quand il est nécessaire sur une période de temps allant de quelques jours à un mois, il faudra incorporer un agent de préservation. L'agent de préservation doit être compatible avec le ou les agent(s)
10 de mise en suspension et de régulation de taille de particules. On a trouvé que l'alcool benzylique était compatible avec l'hydroxypropylméthylcellulose et était préféré comme agent de préservation. Si l'hydroxypropylcellulose n'est pas présente et qu'on n'utilise pas d'autres agents de mise en suspension comme ci-dessus, on peut
15 utiliser d'autres agents de préservation tel que le crésol ou l'ortho-chlorocrésol.

Si on le désire, on peut incorporer aux suspensions aqueuses injectables selon l'invention des agents conventionnels, par exemple le chlorure de sodium pour les rendre isotoniques par
20 rapport aux fluides de l'organisme et des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables telles que les tampons phosphate si l'on désire rendre les suspensions pratiquement neutres.


En conséquence, la présente invention permet d'obtenir des suspensions stériles aqueuses injectables pratiquement neutres
25 contenant jusqu'à environ 80 % (poids/volume) de métronidazole, ce dernier étant sous forme de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et ne contenant pas plus d'environ 10 % en poids de particules de 10 microns ou moins de dimension maximum et pas plus d'environ 10 % en poids de particules de 80 microns, de
30 préférence 60 microns, ou plus de dimension maximum, et éventuellement une quantité efficace de régulateur de croissance de particules, de préférence l'hydroxypropylcellulose, ou un agent de mise en suspension et éventuellement un ou plusieurs agents, tels que le chlorure de sodium, qui rend la suspension aqueuse isotonique vis-à-
35 vis des fluides de l'organisme, et éventuellement des acides et des



bases pharmaceutiquement acceptables tels que les tampons phosphate pour rendre la suspension pratiquement neutre et éventuellement un ou plusieurs agents de préservation.

05 Selon une caractéristique préférée de la présente invention, sont concernées les suspensions aqueuses injectables stériles, pratiquement neutres qui sont isotoniques vis-à-vis des fluides de l'organisme contenant 1 à 80 % et de préférence 1 à 60 % (poids/volume) de métronidazole, le métronidazole étant sous forme de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et
10 ne contenant pas plus d'environ 10 % en poids de particules de 10 microns ou moins de dimension maximum et pas plus d'environ 10 % en poids de particules de 80 microns, de préférence 60 microns, ou plus de dimension maximum de 0,4 à 5,0 % (poids/volume) d'hydroxypropylméthylcellulose et plus spécialement d'hydroxypropylméthylcellulose dont la viscosité de la solution aqueuse à 2 % (poids/volume)
15 soit comprise entre 2 et 8 centipoises à 20°C, de 0,5 à 1,5 % (en volumes) d'alcool benzylique et, éventuellement un ou plusieurs agents, par exemple le chlorure de sodium, pour rendre la suspension aqueuse isotonique vis-à-vis des fluides de l'organisme et éventuellement des acides et des bases pharmaceutiquement acceptables tels
20 que des tampons phosphate pour rendre la suspension pratiquement neutre.

Les suspensions aqueuses injectables stériles, pratiquement neutres selon l'invention, peuvent être préparées en mélangeant, sous agitation si nécessaire, la quantité appropriée de
25 métronidazole stérile en poudre se présentant sous forme de particules de la taille spécifiée précédemment avec une solution dans de l'eau stérilisée des autres ingrédients spécifiés précédemment ou en mélangeant une suspension stérile telle que définie précédemment
30 mais qui contient plus de 80 % (poids/volume) de métronidazole, c'est-à-dire contenant jusqu'à 90 % (poids/volume) de métronidazole, et qui demande à être diluée pour permettre d'obtenir une suspension convenable pour injection (de telles suspensions contenant plus de 80 % (poids/volume) de métronidazole constituent une autre caractéristique de la présente invention), avec de l'eau stérile.
35



Le métronidazole peut être stérilisé au moyen de rayons gamma ou par passage d'une solution aqueuse de métronidazole à travers un filtre bactériologique et cristallisation et broyage dans des conditions aseptiques.

05 Pour la commodité, le métronidazole sous forme de poudre ou d'une suspension stérile telle que définie précédemment mais qui contient plus de 80 % (poids/volume) de métronidazole et l'eau stérilisée ou une solution dans l'eau stérilisée des autres ingrédients spécifiés ci-dessus peuvent être fournis, respectivement,
10 sous forme séparée dans des conditionnements convenables, par exemple des flacons en verre, et réunis, avec agitation si besoin est, au moment de l'emploi. Dans le cas de suspensions selon la présente invention qui contiennent un régulateur de croissance de particules et qui peuvent être stockées pendant une période allant
15 de plusieurs jours à un mois, par exemple dans un conditionnement multi-doses à partir duquel on peut prélever des doses unitaires comme et quand cela est nécessaire, toutes particules de métronidazole qui se séparent de la suspension peuvent être remises en suspension par agitation.

20 Le métronidazole sous forme de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et ne contenant pas plus d'environ 10 % en poids de particules de 10 microns ou moins de dimension maximum et pas plus d'environ 10 % en poids de particules de 80 microns, de préférence 60 microns, ou plus de dimension
25 maximum constitue également une caractéristique de la présente invention et peut être préparé par broyage de métronidazole en poudre dont la dimension moyenne des particules est plus grand, dans un broyeur convenable, par exemple un broyeur à broches.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif,
30 illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Du métronidazole en poudre ayant une taille moyenne de particules de 80 microns et contenant 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum supérieure à 200 microns est broyé dans
35 un broyeur à broches MINIPEK constitué de 174 aiguilles jusqu'à ce

que l'on obtienne du métronidazole sous forme de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et ne contenant pas plus de 10 % en poids de particules de 10 microns ou moins de dimension maximum et pas plus de 10 % en poids de particules de 60 à 80 microns ou plus de dimension maximum, que l'on stérilise ensuite au moyen de rayons gamma.

EXEMPLE 2

A une solution de 3,5 g de chlorure de sodium dans 500 cm³ d'eau stérilisée on ajoute sous agitation 10 cm³ d'alcool benzylique et 5 g de Pharmacoat 606. A la solution ainsi obtenue, on ajoute ensuite sous agitation 400 g de métronidazole stérile sous forme de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et ne contenant pas plus de 10 % en poids de particules de 10 microns ou moins de dimension maximum et pas plus de 10 % en poids de particules de 60 à 80 microns ou plus de dimension maximum, préparé comme décrit à l'exemple 1. On ajoute ensuite une nouvelle quantité d'eau stérilisée pour obtenir un volume de 1 000 cm³ d'une suspension aqueuse injectable pratiquement neutre qui est isotonique vis-à-vis des fluides de l'organisme et contenant 40 % (poids/volume) de métronidazole et qui est stable pendant un laps de temps allant jusqu'à un mois.

EXEMPLE 3

A une solution de 0,35 g de chlorure de sodium dans 60 cm³ d'eau stérilisée, on ajoute, sous agitation, 1 cm³ d'alcool benzylique et 0,5 g de Pharmacoat 606. La solution ainsi obtenue est placée dans des conditions stériles dans un flacon de verre de 150 cm³ que l'on scelle. 40 g de métronidazole stérile sous forme de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et ne contenant pas plus de 10 % en poids de particules de 10 microns ou moins de dimension maximum et pas plus de 10 % en poids de particules de 60 à 80 microns ou plus de dimension maximum, préparé comme décrit à l'exemple 1 sont placées dans des conditions stériles

dans un flacon de verre de 200 cm³. Le contenu des deux flacons peut être mélangé pour donner 100 cm³ d'une suspension aqueuse stérile pratiquement neutre et isotonique vis-à-vis des fluides de l'organisme, qui peut être administrée immédiatement ou dans un laps de 05 temps allant jusqu'à un mois.

EXEMPLE 4

Le processus décrit à l'exemple 3 peut être répété mais en remplaçant le Pharmacoat 606 par la poly(vinylpyrrolidone) pour donner une suspension aqueuse injectable pratiquement neutre qui est 10 isotonique vis-à-vis des fluides de l'organisme et contenant 40 % (poids/volume) de métronidazole, convenable une injection immédiate.



REVENDICATIONS

1 - Une suspension stérile aqueuse injectable pratiquement neutre, caractérisée en ce qu'elle contient jusqu'à environ 80 % (poids/volume) de métronidazole, le métronidazole étant sous forme
05 de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et ne contenant pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 10 microns ou moins et pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 80 microns ou plus.

10 2 - Une suspension selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle ne contient pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 60 microns ou plus.

15 3 - Une suspension selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace d'un régulateur de croissance de particules ou un agent de mise en suspension.

4 - Une suspension selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend comme régulateur de croissance de particules l'hydroxypropylméthylcellulose.

20 5 - Une suspension selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'hydroxypropylméthylcellulose est en quantité telle qu'une solution aqueuse à 2 % (poids/volume) de celle-ci a une viscosité de 2 à 8 centipoises à 20°C.

25 6 - Une suspension selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'agent de mise en suspension qui n'inhibe pas la croissance des particules de métronidazole.

30 7 - Une suspension selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme agent de mise en suspension, un produit d'éthoxylation d'huile de castor, un produit d'éthoxylation d'huile de castor hydrogénée, l'oxyde de propylène éthoxylée, un éthoxylate de sorbitan partiellement estérifié avec un acide gras, une polyyl (vinylpyrrolidone), la lécithine, un sel de sodium de carboxyméthylcellulose ou un polymère de synthèse à haut poids molécul-

laire d'acide acrylique réticulé avec un sucrate d'allyle et contenant 56 à 68 % de radicaux acide carboxylique.

05 8 - Une suspension selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs agents qui rend la suspension aqueuse isotonique vis-à-vis des fluides de l'organisme.

10 9 - Une suspension selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables pour rendre la suspension pratiquement neutre.

10 10 - Une suspension selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs agents de préservation.

15 11 - Une suspension selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'agent de préservation est l'alcool benzylique.

20 12 - Une suspension stérile aqueuse injectable pratiquement neutre, caractérisée en ce qu'elle est isotonique vis-à-vis des fluides de l'organisme et qu'elle comprend de 1 à 80 % (poids/volume) de métronidazole, le métronidazole étant sous forme de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et ne contenant pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 10 microns ou moins et pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension de 80 microns ou plus, de 0,4 à 5,0 % (poids/volume) d'hydroxypropylméthylcellulose
25 et de 0,5 à 1,5 % (poids/volume) d'alcool benzylique.

13 - Une suspension selon la revendication 12, caractérisée en ce qu'elle ne contient pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 60 microns ou plus.

30 14 - Une suspension selon la revendication 12 ou 13, caractérisée en ce qu'elle comprend de 1 à 60 % (poids/volume) de métronidazole.

35 15 - Une suspension selon la revendication 12, 13 ou 14, caractérisée en ce que l'hydroxypropylméthylcellulose est en quantité telle que la solution aqueuse à 2 % (poids/volume) de celle-ci a une viscosité de 2 à 8 centipoises à 20°C.

16 - Une suspension selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle répond, en substance, à la description donnée dans l'un des exemples 2 à 4.

05 17 - Une suspension stérile aqueuse injectable pratiquement neutre, caractérisée en ce qu'elle comprend jusqu'à 90% (poids-volume) de métronidazole, le métronidazole étant sous la forme de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et ne contenant pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 10 microns ou moins et pas plus d'environ
10 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 80 microns ou plus.

18 - Une suspension selon la revendication 17, caractérisée en ce qu'elle ne comprend pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 60 microns ou plus.

15 19 - Une suspension selon la revendication 17 ou 18, caractérisée en ce qu'elle comprend de 80 % (poids/volume) à environ 90 % (poids/volume) de métronidazole.

20 - Métronidazole, caractérisé en ce qu'il est formé de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et
20 ne contenant pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 10 microns ou moins et pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum moyenne de 80 microns ou plus.

25 21 - Métronidazole, caractérisé en ce qu'il est formé de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et ne contenant pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 10 microns ou moins et pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 60 microns ou plus.

30 22 - Métronidazole selon la revendication 20 ou 21, caractérisé en ce qu'il répond, en substance, à la description qui en est donnée précédemment.

23 - Un conditionnement, caractérisé en ce qu'il comprend du métronidazole tel que revendiqué dans les revendications 20, 21
35 ou 22 et, séparée de celui-ci, une solution aqueuse stérile qui, par

addition du métronidazole, donne une suspension stérile aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 16.

26 - Un conditionnement selon la revendication 23, caractérisé en ce qu'il correspond, en substance, à la description qui en est donnée précédemment.

05

Dessins : 1 planches

15 pages dont 1 page de garde

9 pages de description

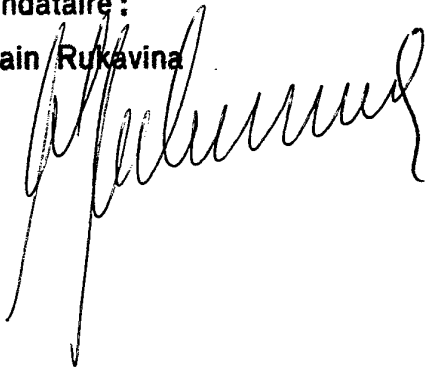
4 pages de revendication

1 abrégé descriptif

Luxembourg, le 17 AOÛT 1984

Le mandataire :

Me Alain Rukavina



BREVET D'INVENTION

NOUVELLES COMPOSITIONS INJECTABLES

MAY & BAKER LIMITED

A B R E G E

Composition stérile aqueuse injectable pratiquement neutre qui comprend jusqu'à environ 80 % (poids/volume) de métronidazole, le métronidazole étant sous forme de particules ayant une dimension maximum moyenne de 15 à 30 microns et ne contenant pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 10 microns ou moins et pas plus d'environ 10 % en poids de particules ayant une dimension maximum de 80 microns ou plus.

