(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 571 255**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **85 14800**

(51) Int Cl⁴ : A 61 K 31/665, 31/195.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 7 octobre 1985.

(30) **Priorité :** CH, 5 octobre 1984, n° 4792/84-2.

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** BOPI « Brevets » n° 15 du 11 avril 1986.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *Société dite : SEUREF A.G., société constituée selon les lois du Liechtenstein.* — LI.

(72) **Inventeur(s) :** Stefania Meola.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** Cabinet de Boisse.

(54) Compositions pharmaceutiques hydrosolubles à base de sels de l'acide (—)cis-1,2-époxypropylphosphonique avec des amino-acides.

(57) Invention concernant des compositions pharmaceutiques.

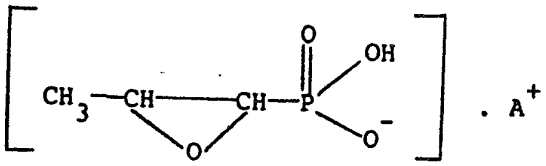
On décrit des compositions pharmaceutiques hydrosolubles contenant, comme principe actif, des sels d'arginine de l'acide (—)cis-1,2-époxypropylphosphonique, avec des amino-acides tels que l'arginine, l'ornithine, la lysine, la cystéine, etc. et se caractérisant par la présence d'un excès d'amino-acide libre.

Application aux traitements par voie parentérale ou orale.

FR 2 571 255 - A1

La présente invention, concernant des compositions pharmaceutiques, se rapporte plus particulièrement à des compositions pharmaceutiques à activité antibiotique, administrables par voie parentérale ou aussi bien sous forme de solution.

Dans les demandes de brevet italien N°41002A/78 et 26304A/78 on décrit des sels de formule I



dans lesquels A est un aminoacide, comme par exemple la lysine, l'arginine, l'ornithine, la cystéine, la méthionine la glycine, la choline, l'alanine, la bétaïne, etc., tandis que la partie anionique est fournie par l'acide (-)cis-1,2-époxypropylphosphonique, composé connu aussi sous la dénomination de phosphomycine et employé en thérapeutique humaine et vétérinaire pour ses propriétés antibiotiques.

En particulier, le sel d'arginine de phosphomycine s'est révélé comme doté de propriétés thérapeutiques inattendues et favorables.

Les composés I, selon les procédés décrits dans lesdites demandes de brevet, sont préparés par réaction entre des quantités sensiblement équimoléculaires d'acide (-)-cis-1,2-époxypropylphosphonique et d'amino-acide, de préférence en solution aqueuse ou en solution hydroalcoolique avec de l'alcool méthylique ou éthylique.

Les composés ainsi obtenus se sont montrés cependant très peu solubles, au point de rendre problématique leur administration parentérale (mode intraveineux) et sous forme de solutions. D'autre part de telles voies d'administration sont extrêmement fréquentes dans la pratique clinique pour des thérapies antibiotiques.

On a trouvé maintenant que les composés I, et en particulier ceux dans lesquels A représente l'arginine, peuvent être formulés de façon adéquate dans des compositions hydrosolubles, ayant une solubilité dans l'eau comprise entre 10 et 20 % p/v, en ajoutant une quantité convenable en excès des aminoacides salifiants, soit pendant la préparation desdits sels, soit directement avant le conditionnement final sous forme pharmaceutique.

De préférence l'amino-acide est ajouté dans un rapport molaire compris entre 0,4 environ et 0,8 environ, et plus encore de préférence voisin de 0,6.

On peut employer, soit des amino-acides identiques, soit des amino-acides différents de ceux constituant le cation des sels I. Les pH des solutions obtenues selon l'invention sont compris entre des valeurs physiologiquement acceptables, à savoir entre 6,9 et 7,4 environ.

Comme il a déjà été indiqué, les formulations de phosphomycine qui constituent l'objet de la présente invention, obtenues par salification avec des amino-acides et contenant un excès de ceux-ci et/ou d'autres amino-acides, sont caractérisées par une hydrosolubilité élevée, supérieure à celle de sels analogues et par la possibilité d'obtenir, au moyen d'une administration également orale, des taux hématiques plus élevés et plus prolongés de l'antibiotique sous sa forme active. En outre les compositions selon l'invention révèlent - par rapport aux autres sels de phosphomycine - un tropisme plus élevé pour certains organes, dont les poumons et les reins. D'autre part ni les caractéristiques toxicologiques avantageuses de la phosphomycine ni son large spectre antibactérien ne sont en aucune façon altérés.

Les compositions pharmaceutiques injectables, objet de la présente invention, peuvent évidemment contenir d'autres excipients convenables dont l'emploi est classique et bien connu par les experts de la technique, comme également sont connues les conditions de stérilité,

de caractère apyrogène et d'isotonicité que ces compositions doivent remplir pour l'emploi prévu.

Toujours selon l'invention il est encore possible de préparer des compositions pharmaceutiques orales liquides, comme des sirops, des solutions buvables, des poudres effervescentes, etc.

Dans le cas d'administration parentérale, les compositions de l'invention contiennent 0,1 à 0,5 g de principe actif, tandis que dans le cas de l'administration orale elles contiennent 0,5 à 1 g de principe actif.

La posologie journalière dépendra évidemment du type de diagnostic, de la gravité de l'affection, de l'âge et du poids du malade.

Dans le tableau suivant, donné à titre d'exemple non limitatif, on a cité les amino-acides hydrosolubles utilisés avec les quantités respectives et les résultats de solubilité et de pH obtenus.

TABLEAU

Compositions pharmaceutiques contenant des sels de phosphomycine avec de l'arginine (1:1) et des amino-acides en excès.

Amino acides	Rapport molaire	Solubilité g%	pH
Arginine	0,5	10	6,93
Arginine	0,72	13	7,1
Lysine	0,55	9	7,00
Ornithine	0,65	11	7,34

REVENDICATIONS

1. Compositions pharmaceutiques hydrosolubles contenant un sel de l'acide (-)cis-1,2-époxypropylphosphonique avec des amino-acides, caractérisées par le fait qu'elles contiennent un amino-acide en excès.

2. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent le sel de l'acide (-)cis-1,2-époxypropylphosphonique avec de l'arginine.

3. Compositions selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que l'amino-acide en excès est de l'arginine.

4. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que l'amino-acide est présent dans un rapport molaire compris entre 0,4 et 0,8, de préférence voisin de 0,6.