



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 662 273 A5

⑤ Int. Cl.4: A 61 K 31/425
A 61 K 31/275

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

<p>⑰ Numéro de la demande: 5562/84</p> <p>⑳ Date de dépôt: 21.11.1984</p> <p>㉓ Priorité(s): 21.11.1983 GB 8331037</p> <p>㉕ Brevet délivré le: 30.09.1987</p> <p>㉗ Fascicule du brevet publié le: 30.09.1987</p>	<p>㉚ Titulaire(s): May & Baker Limited, Dagenham/Essex (GB)</p> <p>㉜ Inventeur(s): Clark, Maria Rosina, Laindon/Basildon/Essex (GB) Lewis, Andrew, South Woodham Ferrers/Essex (GB)</p> <p>㉞ Mandataire: Kirker & Cie SA, Genève</p>
---	--

⑤④ **Composition pharmaceutique.**

⑤⑦ On décrit une composition pharmaceutique qui comprend le sel de nitroxynil de lévamisole en solution dans un solvant comprenant du diméthylisosorbide, du glycofurol ou un mélange des deux et contenant jusqu'à 40 % (poids/volume) de sel de nitroxynil de lévamisole.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend le sel de nitroxyneil de lévamisole en solution dans un solvant comprenant du diméthylisorbide et/ou du glycofurol et contenant jusqu'à 40%, poids/volume, de sel de nitroxyneil de lévamisole.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient au moins 5%, poids/volume, de sel de nitroxyneil de lévamisole.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient un ou plusieurs cosolvants.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que les cosolvants sont choisis parmi l'eau, la butyrolactone et les alcools.

5. Composition selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que la proportion de diméthylisorbide ou de glycofurol ou de mélange de diméthylisorbide et de glycofurol dans le solvant n'est pas inférieure à 25% en volumes.

6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le diméthylisorbide et le glycofurol sont dans un rapport variant entre 100 pour 1 et 1 pour 100 en volumes.

7. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le solvant est un mélange de diméthylisorbide et de glycofurol dans un rapport de 80/20 en volumes.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le solvant est un mélange en quantités égales, en volumes, de diméthylisorbide, de glycofurol et d'eau.

9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est sous une forme convenable pour administration parentérale ou orale, ou pour une administration dermique pour un usage par aspersion.

10. Composition pharmaceutique stérile selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend le sel de nitroxyneil de lévamisole dans un solvant comprenant du diméthylisorbide ou du glycofurol ou un mélange des deux, en mélange avec un ou plusieurs cosolvants.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 5% (poids/volume) de sel de nitroxyneil de lévamisole.

12. Composition selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce que la proportion de diméthylisorbide ou de glycofurol ou du mélange des deux dans le solvant est au moins de 25% en volumes.

13. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient une base pour obtenir une dissolution du sel de nitroxyneil de lévamisole dans un solvant comprenant du diméthylisorbide et/ou du glycofurol et un cosolvant dans lequel le sel n'est que faiblement soluble.

14. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un dosage unitaire.

15. Composition selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme destinée à une administration parentérale.

La présente invention concerne de nouvelles formulations d'un sel organique ayant des propriétés anthelminthiques, leurs procédés de préparation et leur utilisation dans la lutte contre l'helminthiase.

Le lévamisole (L-tétrahydro-2,3,5,6 phényl-6 imidazo [2,1-b] thiazole), qui est largement utilisé contre les nématodes intestinaux et les vers pulmonaires chez les animaux à sang chaud, et le nitroxyneil (cyano-4 iodo-2 nitro-6 phénol ou hydroxy-4 iodo-3 nitro-5 benzonitrile), qui est largement utilisé contre les trématodes et certains parasites nématodes chez les animaux à sang chaud, forment un sel,

ci-après appelé «sel de nitroxyneil de lévamisole», comme on pouvait s'y attendre de par la nature basique bien connue du lévamisole qui est livré et utilisé sous forme de chlorhydrate ou de dihydrogénophosphate et de par la nature acide bien connue du nitroxyneil qui est commercialement disponible sous forme de solution aqueuse de sel d'églumine (N-éthyl D-glucamine) de nitroxyneil. Le sel de nitroxyneil de lévamisole combine les activités du lévamisole contre les nématodes, par exemple *Haemonchus contortus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus* (tel que *Trichostrongylus axei*), *Cooperia* (tel que *Cooperia oncophora*), *Nematodirus* (tel que *Nematodirus fillicolis*), *Æsophagostomum* (tel que *Æsophagostomum venulosum*), *Strongyloïdes* (tels que *Strongyloïdes papillosus*), *Bunostomum* (tel que *Bunostomum trigonocephalum*), *Chabertia* (tel que *Chabertia ovina*), *Trichuris* (tel que *Trichuris ovis*) et *Dictyocaulus* (tel que *Dictyocaulus filaria* et *Dictyocaulus viviparus*), et les activités du nitroxyneil contre les trématodes, par exemple *Fasciola hepatica* et *Fasciola gigantica*, et certains nématodes tels que *Haemonchus contortus*, *Bunostomum*, *Æsophagostomum* et *Parafilaria bovicola*.

Le sel de nitroxyneil de lévamisole peut être utilisé pour tuer les helminthes intestinaux tels que nématodes et trématodes qui sont des parasites des animaux à sang chaud, par exemple bovins, ovins, porcs, chèvres, chevaux et chiens. La dose utilisée dépend de la nature de l'helminthe, de l'animal à traiter et de la voie d'administration, mais généralement l'administration d'une seule dose de sel de nitroxyneil de lévamisole se situant entre 10 et 30 milligrammes (généralement aux environs de 18 mg de sel) par kilo de poids corporel d'animal donne satisfaction dans le traitement des parasites. L'administration peut se faire par voie parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), par voie orale au moyen d'une formulation orale telle que tablette, pilule, capsule ou dragée, sous forme d'additif à la nourriture, ou par voie dermique au moyen d'une formulation pour aspersion par «pour-on», étant entendu que la préférence va à l'administration d'une quantité efficace en une dose unique, plus spécialement en une dose unique par voie parentérale.

Le sel de nitroxyneil de lévamisole peut être préparé par action en quantités stœchiométriques de nitroxyneil et de lévamisole dans l'eau ou un solvant organique inerte tel que l'éthanol, ou par action dans l'eau de quantités stœchiométriques d'un sel hydrosoluble de nitroxyneil, par exemple le sel de sodium, de méglumine (N-méthyl, D-glucamine) ou d'églumine, et d'un sel hydrosoluble de lévamisole, par exemple le chlorhydrate ou le dihydrogénophosphate. Les sels de nitroxyneil et ceux de lévamisole précédemment cités sont disponibles dans le commerce ou peuvent être facilement préparés par les méthodes connues à partir du nitroxyneil et du lévamisole, qui sont eux-mêmes commercialement disponibles ou peuvent être préparés par des méthodes connues.

Sous le terme «méthodes connues» tel qu'employé dans la présente description, on entend les méthodes déjà utilisées ou décrites dans la littérature chimique.

Le processus suivant illustre la préparation du sel de nitroxyneil de lévamisole.

A une solution de 29,12 g de chlorhydrate de lévamisole dans 100 cm³ d'eau, on ajoute lentement, sous agitation et à température ambiante, une solution de 63,05 g de sel d'églumine de nitroxyneil dans 100 cm³ d'eau. Lorsque l'addition est terminée, le précipité qui s'est formé est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient ainsi 60,2 g de sel de nitroxyneil de lévamisole, sous forme d'aiguilles jaunes fondant à 129°C.

Pour l'administration par voie parentérale aux animaux, il est souhaitable de disposer d'une solution stérile appropriée aux injections, qui contienne une quantité de sel de nitroxyneil de lévamisole dans un solvant pharmaceutiquement acceptable permettant d'administrer la quantité désirée sous la forme d'une dose unitaire unique et qui soit bien tolérée par l'animal. Il est souhaitable que de telles solutions contiennent de 5 à 70% (poids/volume), et en particulier de 5 à 40% (poids/volume), de sel de nitroxyneil de lévamisole.

Le sel de nitroxyne de lévamisole n'est que faiblement soluble dans l'eau et on a trouvé que les suspensions du sel étaient assez mal tolérées par les animaux par voie parentérale, même lorsqu'on incorpore aux suspensions des additifs dans le but de réduire l'intolérance locale. Les solvants appropriés pour l'obtention de solutions de sel de nitroxyne de lévamisole qui ont été mentionnés sont les solvants pharmaceutiques acceptables, par exemple les alcools comme l'alcool benzylique et l'alcool tétrahydrofuryle, les cétones, esters comme le lactate d'éthyle, les amides comme le N-(hydroxy-2 éthyl) lactamide, les sulfoxydes comme le diméthylsulfoxyde, les sulfones comme le sulfolane, les dérivés d'éthers cycliques, les produits de condensation du formol avec les alcools (par exemple le glycérol), les hydrocarbures, les hydrocarbures perfluorés comme la perfluorodécane, les glycols et dérivés de glycols comme l'éthylène glycol, le propylène glycol et les éthers mono- et dialcylés de l'éthylène glycol, les éthers mono- et dialcylés du propylène glycol, les polypropylène glycols, polyéthylène glycols, par exemple les polyéthylène glycols ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 100 à 600, les éthers mono- et dialcylés du polypropylène glycol ou du polyéthylène glycol, par exemple l'éther diméthylé du diéthylène glycol, les pyrrolidones, par exemple la N-méthylpyrrolidone et la poly-(N-vinylpyrrolidone), les huiles de silicone, par exemple le polyméthylsiloxane, les solvants aprotiques, par exemple le diméthylformamide, le diméthylacétamide et la tétraméthylurée et les mélanges de ces solvants.

Comme indiqué précédemment, il est souhaitable d'avoir la possibilité de préparer des solutions de sel de nitroxyne de lévamisole qui contiennent de 5 à 40% (poids/volume) de sel, qui soient bien tolérées par l'animal en administration parentérale et qui utilisent des solvants qui sont par ailleurs acceptés comme étant appropriés pour un usage de diluant ou de véhicule dans une composition pharmaceutique. En pratique, on a trouvé que ces critères sont difficiles à atteindre. Par exemple, bien que le sel de nitroxyne de lévamisole soit hautement soluble dans l'alcool benzylique pur, ce dernier est biologiquement actif lorsqu'il est utilisé comme conservateur dans les compositions pharmaceutiques liquides à des concentrations atteignant 2% (en volume) et l'utilisation de fortes concentrations d'alcool benzylique dans de telles compositions est inacceptable; les solutions dans le diméthylsulfoxyde et les mélanges de N-méthylpyrrolidone et de polyéthylène glycol 400 ont été trouvés assez mal tolérés chez les animaux par administration parentérale.

En conséquence, le besoin se faisait sentir de trouver des solutions de sel de nitroxyne de lévamisole qui satisfassent aux critères énumérés ci-dessus.

A la suite de recherches et d'expérimentations, on a trouvé que ces solutions de sel de nitroxyne de lévamisole qui satisfont à ces critères, c'est-à-dire qui peuvent contenir jusqu'à 40% (poids/volume) du sel, qui sont bien tolérées chez l'animal en administration parentérale, et qui utilisent un solvant qui peut par ailleurs convenir comme diluant ou véhicule dans une composition pharmaceutique liquide, peuvent être préparées en utilisant le diméthylisobutide ou le glycofurole ou un mélange de diméthylisobutide et de glycofurole comme seul diluant ou véhicule ou en mélange avec un ou plusieurs cosolvants.

En conséquence, la présente invention concerne de nouvelles formulations pharmaceutiques comprenant des solutions de sel de nitroxyne de lévamisole dans le diméthylisobutide et/ou le glycofurole contenant jusqu'à 40% (poids/volume) de sel de nitroxyne de lévamisole. La limite inférieure de la quantité de sel de nitroxyne de lévamisole contenu dans les compositions selon la présente invention n'est pas critique, la quantité de sel étant choisie de telle manière que la quantité de sel de nitroxyne de lévamisole soit contenue dans un volume de solution approprié au but fixé.

Dans la pratique, la quantité de sel de nitroxyne de lévamisole dans la solution est, de préférence, au moins de 5% (poids/volume), bien que, comme il a déjà été indiqué, on puisse utiliser, si on le désire, des concentrations plus faibles.

Lorsque, dans la présente description, on utilise, au sujet des solutions selon la présente invention, le terme de «sel de nitroxyne de

lévamisole», il est bien entendu qu'on englobe non seulement le sel formé entre le nitroxyne et le lévamisole, mais également toute association de nitroxyne et de lévamisole en proportion équimoléculaire.

Le diméthylisobutide, le glycofurole ou le mélange des deux peut être utilisé seul comme véhicule ou diluant dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, mais on peut y ajouter si on le désire un ou plusieurs cosolvants, par exemple l'eau, la butyrolactone et des alcools, par exemple l'éthanol, les glycols comme l'éthylène glycol, le propylène glycol, les polyéthylène glycols et polypropylène glycols, le glycérol, l'alcool tétrahydrofuryle et l'alcool benzylique, ou des mélanges de ces solvants.

De préférence, la proportion de diméthylisobutide ou de glycofurole ou des mélanges de diméthylisobutide et de glycofurole dans le solvant ne doit pas être inférieure à 25% (en volume). Lorsqu'on utilise des mélanges de diméthylisobutide et de glycofurole comme seul diluant ou véhicule ou en association avec des cosolvants, le taux de diméthylisobutide, par rapport au glycofurole dans le mélange utilisé comme seul diluant ou véhicule dans le composant diméthylisobutide-glycofurole des diluants ou véhicules qui peut comprendre, en plus, un ou plusieurs cosolvants, peut varier dans de grandes proportions, par exemple depuis 100 pour 1 jusqu'à 1 pour 100 en volumes. Comme solvants appropriés, on peut citer les mélanges 80-20% (en volume) de diméthylisobutide et d'eau et le mélange ternaire en volumes égaux de diméthylisobutide, de glycofurole et d'eau.

Les formulations pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être utilisées pour administrer le sel de nitroxyne de lévamisole pour tuer les helminthes intestinaux, tels que les nématodes, trématodes, qui sont des parasites des animaux à sang chaud tels que bovins, ovins, chèvres, chevaux et chiens, à des doses et à des fins telles que décrit précédemment pour le sel de nitroxyne de lévamisole, par voie parentérale, par exemple intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, par voie orale sous forme de dragées ou par voie dermique sous forme de formulation pour aspersion par «pour-on», étant entendu que la préférence va à l'administration d'une quantité efficace de sel de nitroxyne de lévamisole en une dose unitaire unique de la formulation selon la présente invention, plus particulièrement en une dose unitaire unique parentérale. En conséquence, il est fait état caractéristique préférentielle de la présente invention, mais sans que cela soit limitatif, de nouvelles compositions pharmaceutiques comprenant des solutions stériles de sel de nitroxyne de lévamisole dans le diméthylisobutide, le glycofurole ou des mélanges des diméthylisobutide et de glycofurole seul ou en mélange avec un ou plusieurs cosolvants tels que décrits précédemment, contenant jusqu'à 40% (poids/volume) et de préférence au moins 5% (poids/volume) de sel de nitroxyne de lévamisole, dans lesquelles, lorsqu'on utilise un ou plusieurs cosolvants, la proportion de diméthylisobutide ou de glycofurole ou des mélanges des deux dans le solvant est de préférence égale à au moins 25% du volume. Comme on peut le penser, lorsqu'on utilise des dragées pour administration orale ou des formulations pour aspersion par «pour-on» pour administration dermique, les formulations pharmaceutiques selon la présente invention n'ont pas besoin d'être stériles, mais on peut cependant, si on le désire, utiliser de telles formulations stériles dans ce cas.

Les nouvelles formulations pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être préparées en dissolvant le sel de nitroxyne de lévamisole dans du diméthylisobutide, du glycofurole ou des mélanges des deux, seul ou en mélange avec un ou plusieurs cosolvants tels que définis précédemment, ou bien en dissolvant des quantités stœchiométriques de lévamisole ou un de ses sels, comme le chlorhydrate ou le dihydrogénophosphate, et le nitroxyne ou un de ses sels comme le sel d'églumine, de méglumine ou de sodium, dans le diméthylisobutide, le glycofurole ou des mélanges des deux, seul ou en mélange avec un ou plusieurs cosolvants tels que définis précédemment. Ces dissolutions de sel de nitroxyne de lévamisole, ou de lévamisole et de nitroxyne ou de sels de ces derniers, peuvent être faites à température ambiante ou sous léger chauffage, par exemple à 60-

70°C, sous agitation. La solution ainsi obtenue peut être ensuite, si on le désire, stérilisée, par exemple par passage au travers d'un filtre bactériologique pour donner des compositions pharmaceutiques stériles selon l'invention, appropriées pour l'administration parentérale. Ces solutions sont ensuite placées et scellées dans des conditions stériles dans des conditionnements pour doses unitaires simples ou des conditionnements multidoses.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être additionnées, si on le désire, de bases, par exemple des bases organiques comme l'églumine ou minérales comme la soude, pour obtenir une dissolution complète du sel de nitroxylin de lévamisole dans des mélanges de diméthylisorbide et/ou de glycofurol et de cosolvants dans lesquels le sel n'est que partiellement soluble, comme l'eau qui contient des proportions significatives d'un ou plusieurs cosolvants et pourrait sinon précipiter dans ces solvants.

On peut également, si on le désire, incorporer aux compositions pharmaceutiques selon l'invention des conservateurs biologiques tels que l'alcool benzylique jusqu'à 2% (volume/volume), des additifs pour améliorer la stabilité chimique et physique au stockage, et des additifs pour réduire les réactions tissulaires au point d'injection.

Le diméthylisorbide peut être obtenu auprès de ICI AMERICAS INC et ATLAS CHEMICALS INDUSTRIES LTD (G.B.). Le glycofurol est disponible chez LUSOCHIMICA S.p.a. (Italie).

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif montrent comment l'invention peut être mise en pratique:

Exemple 1:

On obtient une solution limpide à 20% (poids/volume) de sel de nitroxylin de lévamisole en agitant à température ambiante 11,7 g de nitroxylin et 8,3 g de lévamisole dans 100 cm³ de diméthylisorbide, jusqu'à ce que la dissolution des solides soit complète.

La solution ainsi obtenue est stérilisée par passage au travers d'un filtre bactériologique, répartie dans des conditions stériles dans des ampoules en quantité telle qu'on obtienne une dose convenable pour administration parentérale, et les ampoules sont scellées dans des conditions stériles.

Des solutions stériles, préparées de manière similaire, peuvent être placées et scellées dans des conditions stériles, dans des conditionnements multidoses à partir desquels on peut soustraire des doses unitaires convenables pour administration parentérale pour un usage déterminé.

Exemple 2:

On obtient une solution limpide à 20% (poids/volume) de sel de nitroxylin de lévamisole dans un mélange 80/20% (en volumes) de diméthylisorbide et d'eau en agitant une suspension de 11,7 g de nitroxylin et 8,3 g de lévamisole avec un mélange de 80 cm³ de diméthylisorbide et 20 cm³ d'eau, à 40°C, jusqu'à dissolution complète des solides.

La solution ainsi obtenue est stérilisée par passage au travers d'un filtre bactériologique et répartie dans des conditions stériles dans des ampoules en quantité telle qu'on obtienne une dose convenable pour administration parentérale, puis les ampoules sont scellées dans des conditions stériles.

Des solutions stériles, préparées de manière similaire, peuvent être placées et scellées dans des conditions stériles dans des conditionnements multidoses à partir desquels on peut soustraire des doses unitaires convenables pour une administration parentérale pour un usage déterminé.

Exemple 3:

A un mélange de 33 cm³ de diméthylisorbide, 33 cm³ de glycofurol, 32 cm³ d'eau et 2 cm³ d'alcool benzylique, on ajoute, sous agitation à 40°C, 20 g de sel de nitroxylin de lévamisole et 8,4 g d'églumine, et l'on poursuit l'agitation à 40°C jusqu'à dissolution complète.

La solution limpide à 20% (poids/volume) de sel de nitroxylin de lévamisole dans un mélange de diméthylisorbide, glycofurol, eau et alcool benzylique dans les proportions respectives de 33/33/32/2% (en volumes) ainsi obtenue est stérilisée par passage au travers d'un filtre bactériologique et répartie dans des conditions stériles dans des ampoules en quantité telle qu'on obtienne une dose convenable pour administration parentérale, puis les ampoules sont scellées dans des conditions stériles.

Des solutions stériles préparées de manière similaire peuvent être placées et scellées dans des conditions stériles dans des conditionnements multidoses à partir desquels on peut soustraire des doses unitaires convenables pour une administration parentérale pour un usage déterminé.

Exemple 4:

A un mélange de 60 cm³ de glycofurol et 1,5 cm³ d'alcool benzylique, on ajoute, sous agitation à 60°C, 20 g de sel de nitroxylin de lévamisole et l'on complète le volume à 100 cm³ avec du glycofurol, et l'on poursuit l'agitation à 60°C jusqu'à dissolution complète.

La solution limpide à 20% (poids/volume) de sel de nitroxylin de lévamisole dans un mélange 98,5/1,5 (en volumes) de glycofurol et d'alcool benzylique ainsi obtenue est stérilisée par passage au travers d'un filtre bactériologique et répartie dans des conditions stériles dans des ampoules en quantité telle qu'on obtienne une dose convenable pour administration parentérale, puis les ampoules sont scellées dans des conditions stériles.

Des solutions stériles préparées de manière similaire peuvent être placées et scellées dans des conditions stériles dans des conditionnements multidoses à partir desquels on peut soustraire des doses unitaires convenables pour une administration parentérale pour un usage déterminé.