

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 16 décembre 1987.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 25 du 23 juin 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : DIETLIN François, FREDJ Danièle et DINNEQUIN Bernard. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : François Dietlin ; Danièle Fredj ; Bernard Dinnequin.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Jean François Burtin, Cabinet Gefib.

⑤4 Nouvelles compositions pharmaceutiques dispersibles dans l'eau à base d'ornidazole.

⑤7 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique.

Elle se rapporte plus précisément à des compositions pharmaceutiques anti-parasitaires et anti-infectieuses renfermant, à titre de principe actif, l'ornidazole en solution dans un véhicule aqueux contenant un acide alcool polycarboxylique.

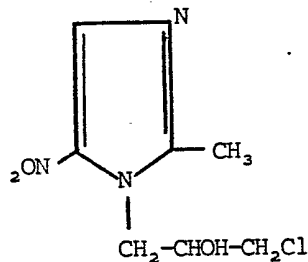
Ces compositions trouvent un emploi pour le traitement d'infections parasitaires ou de mycoses profondes en perfusion veineuse ou en applications permuqueuses.

La présente invention se rapporte à de nouvelles compositions pharmaceutiques anti-parasitaires et anti-infectieuses dispersibles dans l'eau ou dans des milieux physiologiques.

Elle a plus particulièrement pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques dans lesquelles, le principe actif est sous forme soluble dans les milieux aqueux ou dispersible dans de tels milieux.

Elle a spécifiquement pour objet des compositions pharmaceutiques anti-parasitaires dont le principe actif est l'ornidazole mis sous une forme où il est soluble dans l'eau même à des concentrations élevées ou bien où il est dispersible par mise en contact avec des milieux aqueux, notamment les milieux biologiques.

L'ornidazole ou 2-méthyl N(3-chloro 2-hydroxy propyl) 5-nitro (1H) imidazole a pour formule



Il a été décrit en premier lieu par M. HOFFER et E. GRUNBERG dans J. Med. Chem. 17C (1974) 1019.

C'est un agent anti-trichomonas, anti-amibien et anti-fongique très efficace vis-à-vis des germes anaérobies qui s'administre souvent par perfusion veineuse. Toutefois, le traitement de ces parasitoses et notamment celle de l'amibiase hépatique nécessite l'emploi de doses importantes souvent de plusieurs grammes par jour.

- 2 -

5 L'administration d'une posologie efficace soit 1 g par 24 h par voie intra-veineuse s'avère difficile en raison de la très faible solubilité de ce principe actif dans les milieux aqueux de telle sorte que la forme commerciale, actuellement sur le marché, est une solution dans un mélange d'éthanol et de propylèneglycol. Cette solution est destinée à être diluée par un liquide de perfusion. L'ornidazole ne reste pas toujours dissout dans ces conditions et le liquide de perfusion devient trouble par précipitation du principe actif.

10 En effet, l'ornidazole est peu soluble dans l'eau (4% à 25°) et sensiblement plus soluble dans les solvants organiques. On sait également que les nitro imidazoles substitués comme le métronidazole sont plus solubles dans les solutions d'acides dilués (acide chlorhydrique au 1/10) mais ces solutions sont très acides et incompatibles avec une perfusion veineuse.

15 Or, il a été trouvé maintenant qu'il est possible de dissoudre l'ornidazole en milieu aqueux à l'aide d'acides organiques dénués de toxicité. Il s'agit des acides polycarboxyliques hydroxylés ou acides alcool. Ce sont des acides relativement faibles de pK voisin de 4 très solubles dans l'eau. Ils réagissent avec l'ornidazole, base faible, pour donner une combinaison stable, peut-être ionique, soluble dans l'eau et de pH voisin de la neutralité. Pour assurer une meilleure stabilité à cette combinaison, il est préférable de maintenir un léger excès d'acide polycarboxylique hydroxyle tout en ajustant le pH à l'aide d'un système tampon.

20
25
30 On désigne sous le terme d'acides polycarboxylique hydroxylés des acides organiques comportant plusieurs fonctions acide et au moins, une fonction alcool comme par exemple l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide gluconique, l'acide citramalique, l'acide tartronique, l'acide sénéciqque et les produits similaires. Parmi ces acides, l'acide citrique est l'acide préféré.

35

5 On peut donc, ainsi, réaliser des solutions stables d'ornidazole dont le pH se situe dans les limites physiologiques et dont l'administration par voie veineuse ne pose ni problème physique de compatibilité ni problème de tolérance au point d'injection.

10 Cette combinaison étant assez soluble dans l'eau, il est possible de réaliser des solutions plus concentrées que celles actuellement rencontrées dans le commerce et qui peuvent servir de base pour des préparations topiques comme des crèmes ou des préparations per muqueuses comme des ovules.

15 Il est possible, également, d'isoler cette combinaison sous forme solide et de l'utiliser telle quelle pour réaliser des formes sèches destinées à l'application per muqueuse sous forme de comprimés vaginaux du fait de leur dissolution rapide et complète au contact des liquides biologiques.

20 La combinaison selon l'invention est rapidement absorbée et présente une diffusion tissulaire importante puis une élimination urinaire majoritaire. Elle présente une forte activité dans le traitement des trichomonases, de la lambliaose et des infections à germes anaérobies. Des résultats de l'ordre de 25 90 % de succès ont été constatés avec des doses correspondant à 1 g d'ornidazole pendant 24 à 48 heures alors qu'avec le métronidazole pour une même efficacité, des administrations répétées et prolongées (traitements de 5 jours pour la lambliaose et de 10 jours pour la trichomonase) sont nécessaires.

30 Les compositions selon l'invention sont réalisées en mettant l'ornidazole en suspension dans l'eau, en ajoutant sous agitation, l'acide polycarboxylique hydroxylé en léger excès 35 jusqu'à complète dissolution, en ajustant le pH si c'est nécessaire puis en répartissant la solution obtenue en prises

unitaires ou en l'incorporant telle quelle ou après évaporation de l'eau dans des préparations à usage topique ou percutané.

5 D'une manière préférée, on ajoute à la suspension aqueuse d'ornidazole, une quantité d'acide polycarboxylique hydroxylé comme l'acide citrique en excès de 10 à 40 % par rapport à la stoechiométrie et plus particulièrement de 15 à 30%. L'opération s'effectue à une température comprise entre 0 et 60° et de préférence entre 40 et 60° où la réaction se trouve accélérée. Le pH de la solution étant au voisinage de 4,5, il convient de la ramener à un pH plus physiologique par addition d'un tampon phospho-phosphaté qui permet d'obtenir un pH de 6,5 environ

10 15 La solution ainsi obtenue présente une concentration en principe actif qui s'échelonne de 0,5 à 25 % en poids et de préférence de 1 à 15 %. La solution peut être concentrée sous vide ou même évaporée à sec pour obtenir la combinaison des deux constituants sous forme solide.

20 La solution peut être utilisée telle quelle ou diluée dans des liquides de perfusion sans risque de précipitation ou bien encore, incorporée à un excipient lipophile pour réaliser une crème ou une émulsion du type eau dans l'huile ou bien encore des ovules.

25 30 La combinaison sous forme solide peut être mélangée à des excipients inertes comme le Kaolin, la bentonite, le carbonate de calcium, le phosphate dimagnésien ou le lactose, en vue de la réalisation de formes sèches comme les comprimés ou les capsules vaginales.

35 Les exemples suivant illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1.

Soluté injectable d'ornidazole à 0,5 %.

On met en suspension dans 900 ml d'eau, 50 g d'ornidazole et on maintient sous forte agitation. On ajoute progressivement 17,48 g d'acide citrique soit un excès de 20 %. La solution devient complètement claire. On ajoute une solution de tampon phosphaté pH 7 (phosphate mono potassique phosphate disodique) jusqu'à obtention d'un pH de 6,5. On complète ensuite à 1 000 ml avec de l'eau distillé. On filtre ensuite sur verre fritté puis on stérilise par filtration sur membrane filtrante ou par la chaleur. La solution est répartie aseptiquement en flacons de 200 ml contenant chacun 1 g d'ornidazole.

EXEMPLE 2.

Soluté d'ornidazole à 1 %.

On met en suspension 7,5 g d'ornidazole dans 500 ml d'eau. On chauffe la suspension à 50° tout en maintenant sous agitation. On ajoute alors, par portions, 3,2 g d'acide tartrique et on conserve le chauffage à 50° jusqu'à ce que tout le principe actif soit dissout.

La solution est filtrée sur verre fritté et bouchée hermétiquement.

EXEMPLE 3.

Ovules à 1,5 g d'ornidazole.

Solution à 1,5 % d'ornidazole préparée selon

l'exemple 2	1000 ml
Gélatine	250 g
p.oxybenzoate de méthyle....		0,15 g

Eau ... qsq 1000 ovules d'un poids moyen de 4,50 g

R E V E N D I C A T I O N S

5

L'invention a pour objet :

- 10 1. De nouvelles compositions pharmaceutiques antiparasitaires et anti-infectieuses à base d'ornidazole caractérisées en ce que l'ornidazole est mis en solution dans un milieu aqueux à l'aide d'un acide polycarboxylique hydroxylé.
- 15 2. Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 dans lesquelles l'acide polycarboxylique hydroxylé est en excès par rapport à la stoechiométrie.
- 20 3. Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 et la revendication 2 qui contiennent en outre un agent tampon qui maintient le pH au voisinage de la neutralité.
- 25 4. Les compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 3 sous forme sèche après évaporation du milieu aqueux.
- 30 5. Les compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 4, dans lesquelles l'acide polycarboxylique hydroxylé est de préférence l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide glucarique ou l'acide citramalique.
- 35 6. Les compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 5 dans lesquelles l'excès d'acide polycarboxylique hydroxylé est de 10 à 40 % par rapport à la stoechiométrie.
7. Un procédé d'obtention des compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 6 dans lequel on met en

- 7 -

5 solution l'ornidazole dans un milieu aqueux contenant un acide polycarboxylique hydroxylé en excès par rapport à la stoechiométrie, ajuste si nécessaire le pH de la solution aux valeurs physiologiques et, le cas échéant, concentre ou évapore à sec la solution pour obtenir la combinaison sous forme solide.

10 8. Utilisation des compositions pharmaceutiques obtenues selon la revendication 7 en vue d'obtenir un médicament antiparasitaire et anti-infectieux administrable par voie parentérale ou par voie permuqueuse.

15

20

25

30

35