



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2003/05/07
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2003/11/27
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2011/09/06
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2004/11/03
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2003/001412
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2003/097108
(30) Priorité/Priority: 2002/05/07 (FR02/05819)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 49/04* (2006.01)
(72) Inventeurs/Inventors:
THERON, JACQUES, FR;
D'ABOVILLE, MARC (DECEASED), FR
(73) Propriétaire/Owner:
THERON, JACQUES, FR
(74) Agent: RIDOUT & MAYBEE LLP

(54) Titre : PREPARATION MEDICAMENTEUSE NOTAMMENT POUR LE TRAITEMENT DES HERNIES DISCALES
(54) Title: MEDICINAL FORMULATION IN PARTICULAR FOR TREATING HERNIATED INVERTEBRAL DISCS

(57) **Abrégé/Abstract:**

Le produit selon l'invention consiste en une préparation médicamenteuse injectable comprenant au moins un composé pour donner une préparation visqueuse, de l'éthanol et au moins un composé rendant ladite préparation opaque aux rayons X de manière à contrôler son administration et son action. Elle s'applique notamment au traitement des hernies discales mais également aux procédures interventionnelles ayant démontré l'efficacité de l'éthanol pur : traitement des tumeurs hépato-cellulaires ou encore des ostéomes ostéoïdes, des kystes des reins et des angiomes artérioveineux



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
27 novembre 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/097108 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :**A61K 49/04**

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR03/01412

(22) Date de dépôt international : 7 mai 2003 (07.05.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/05819

7 mai 2002 (07.05.2002)

FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant : D'ABOVILLE, Marc [FR/FR]; 52, rue de Trigauville, F-76600 Le Havre (FR).

(71) Déposant et

(72) Inventeur : THERON, Jacques [FR/FR]; 6, rue du Prebytere, F-14123 Fleury Sur Orne (FR).

(74) Mandataire : de SAINT PALAIS, Arnaud; Cabinet Moutard, 35, rue de la Paroisse, F-78000 Versailles (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: MEDICINAL FORMULATION IN PARTICULAR FOR TREATING HERNIATED INVERTEBRAL DISCS

(54) Titre : PREPARATION MEDICAMENTEUSE NOTAMMENT POUR LE TRAITEMENT DES HERNIES DISCALES

(57) **Abstract:** The invention concerns a product consisting in an injection medicinal formulation comprising at least one compound to provide a viscous formulation, ethanol and at least one compound making said formulation opaque to X rays so as to control its delivery and its action. Said formulation is in particular useful for treating herniated intervertebral discs but also in intervention having demonstrated the efficacy of pure ethanol: treatment of hepatocellular tumours or osteoid osteomas, renal cysts and arterial-venous angiomas.

(57) **Abrégé :** Le produit selon l'invention consiste en une préparation médicamenteuse injectable comprenant au moins un composé pour donner une préparation visqueuse, de l'éthanol et au moins un composé rendant ladite préparation opaque aux rayons X de manière à contrôler son administration et son action. Elle s'applique notamment au traitement des hernies discales mais également aux procédures interventionnelles ayant démontré l'efficacité de l'éthanol pur : traitement des tumeurs hépato-cellulaires ou encore des ostéomes ostéoides, des kystes des reins et des angiomes artérioveineux



WO 03/097108 A1

PREPARATION MEDICAMENTEUSE NOTAMMENT POUR LE**5 TRAITEMENT DES HERNIES DISCALES**

10 L'invention concerne une préparation médicamenteuse injectable visqueuse
contenant notamment de l'éthanol et un composé opaque aux rayons X.
Elle s'applique plus particulièrement, mais non exclusivement, au traitement
des hernies discales mais également aux procédures interventionnelles ayant
démontré l'efficacité de l'éthanol pur : traitement des tumeurs hépato-
15 cellulaires ou encore des ostéomes ostéoïdes, des kystes des reins et des
angiomes artérioveineux...

Les hernies discales sont les principales causes des douleurs lombaires et des
sciatiques. Elles sont le plus souvent relatives à de multiples facteurs
20 ergonomiques et anatomiques : mauvaises positions, faiblesse des muscles
abdominaux et paraspinaux,

Les thérapies conservatrices et chirurgicales sont les traitements choisis dans
la plupart des cas. Cependant, chez certains patients sélectionnés avec des
25 critères cliniques et radiologiques bien définis, un traitement percutané peut
être proposé.

L'efficacité du traitement percutané des hernies discales lombaires par
injection d'une enzyme, la chymopapaïne, (nucléolyse : modification
30 enzymatique d'un disque intervertébral) a été bien démontrée. Cependant, des

patients avec des antécédents allergiques ou déjà traités par nucléolyse, ne peuvent pas profiter de cette procédure.

5 Au regard des actions nécrosantes de l'éthanol sur les tissus biologiques, l'alcool absolu (éthanol anhydre) a été utilisé comme un agent thérapeutique efficace dans de nombreuses procédures d'intervention : sclérose de ganglions et de nerfs, ablation de tumeurs hépatiques, de tumeurs rénales, traitement préopératoire de tumeurs vertébrales, malformations artérioveineuses périphériques, viscérales et du cerveau...

10

Une équipe a récemment pensé que ces propriétés thérapeutiques pouvaient être utilisées dans des pathologies lombaires. Elle a traité des hernies discales lombaires avec des injections intradiscales d'alcool absolu avec des résultats très encourageants. Cette procédure percutanée présente certains avantages :

- 15
- pas de complication allergique,
 - pas de complications septiques locales,
 - pas de douleur importante après traitement,
 - pas de rétrécissement de l'espace interdiscal,
 - pas de complications inflammatoires,
- 20
- un temps très court de récupération clinique.

Cependant, l'éthanol, de par ses propriétés, peut diffuser loin de sa cible et nécroser des cellules saines. C'est la raison pour laquelle, l'équipe utilisant l'éthanol pur a contre-indiqué son usage dans les hernies discales avec fuite épidurale visualisée à la discographie et dans les cas de hernies discales

25 cervicales.

De surcroît, dans le traitement de tumeurs hépato-cellulaires, l'alcool peut provoquer des thromboses de la veine porte par diffusion du produit dans le système veineux.

30

La demanderesse a, entre autres, pour objectif d'éviter les effets secondaires de l'éthanol dans cette pathologie, à savoir la nécrose des tissus sains en raison d'une diffusion loin de la cible tout en renforçant son efficacité.

- 5 A cet effet, elle a testé plusieurs substances épaississantes et elle propose une préparation médicamenteuse injectable comprenant au moins un composé pour donner une préparation visqueuse, de l'éthanol et au moins un composé rendant ladite préparation opaque aux rayons X de manière à contrôler son administration et son action.

10

Avantageusement, la viscosité permet de limiter la diffusion de la préparation à une zone définie et de renforcer son effet thérapeutique.

- 15 Ainsi, cette préparation présente le double avantage de proposer un principe actif dont la diffusion est limitée et un marqueur qui permet de mieux suivre l'injection durant l'intervention du thérapeute et surtout de contrôler après le traitement la situation exacte du produit injecté à l'aide d'un scanner.

- 20 Les composés utilisés pour rendre la préparation opaque aux rayons X pourront être des composés inertes tels qu'un oxyde de tungstène ou un oxyde de tantale.

- Ces composés pourront être incorporés, par exemple sous forme de poudre, soit à la fin de la fabrication de la préparation, soit juste avant l'intervention.

25

L'éthylcellulose a été choisi comme composé (excipient) pour obtenir la viscosité souhaitée. Ce choix repose sur plusieurs critères :

- son hydrophilie, en raison du caractère injectable de la préparation,
 - son pouvoir épaississant qui devait être suffisamment important pour
- 30 augmenter, même présent en faible quantité, la viscosité du mélange,

- les dérivés de la cellulose sont hydrolysables in vitro et dispensent ainsi d'une résection chirurgicale de la zone soignée,
- une présentation sous forme de poudre et non de liquide afin de ne pas diluer l'éthanol,
- 5 - une certaine solubilité dans l'éthanol de manière à obtenir une préparation homogène,
- des effets toxiques locaux et/ou systémiques réduits au minimum voire inexistants pour ne pas compromettre la tolérance de la préparation.

10 Par conséquent, la préparation selon l'invention répond aux critères essentiels requis qui sont la sûreté d'emploi dans toutes les phases du processus, l'aptitude à créer une sclérose stable et sélective.

15 Un mode d'exécution de l'invention sera décrit ci-après, à titre d'exemple non limitatif :

20 La figure 1 représente la mesure de la viscosité exprimée en unité pharmaceutique en fonction de la concentration exprimée en pourcentage du poids d'éthylcellulose par rapport au poids total ;

25 La figure 2 représente la mesure de la viscosité exprimée en unité pharmaceutique en fonction de la température exprimée en degré Celsius.

25 Choix des excipients entrant dans la préparation

30 Six produits inscrits à la Pharmacopée européenne 3^{ème} édition (1999) et répondants aux critères mentionnés ci-dessus ont donc été choisis pour être évalués comme excipient (Tableau I). Pour chacun d'entre eux, la solubilité à chaud et/ou à froid dans l'éthanol a été étudiée de même que la compatibilité

physico-chimique des substances mises en contact (par appréciation visuelle) et enfin la viscosité approximative du mélange.

Tableau I : Produits testés pour la fabrication du gel

Produits	Références commerciales	Fournisseurs
Hydroxycellulose	Klucel MF EP® Klucel HF EP®	Aldrich
Ethylcellulose	Aqualon 100 NF ®	Hercules
Polysorbate	Montanox 80®	Seppic
Silice colloïdale	Aérosil R972 ® Aérosil R200®	Degussa France
Carboxypolyméthylène	Carbopol 940® Carbopol 934®	Gattefosse
Polyéthylèneglycol	Lutrol E4000® Lutrol E6000®	BASF France

5

Les résultats des différents essais sont résumés dans le tableau II. Tous les produits testés étaient solubles à chaud dans l'éthanol. Seule l'éthylcellulose l'était plus ou moins également à froid. De plus, la compatibilité physicochimique du mélange (absence de précipitation) était bonne et la viscosité satisfaisante. C'est pour ces raisons que l'éthylcellulose a paru le produit le plus adapté.

10

Tableau II : Caractéristiques des produits testés

Produits	Solubilité dans l'éthanol		Examen visuel
	A froid	A chaud	
Hydroxypropylcellulose	-	+	Après refroidissement, non homogène
Ethylcellulose	±	+	Gel limpide
Polysorbate	-	+	Viscosité très faible
Silice colloïdale	-	+	La viscosité n'apparaît qu'après quelques jours
Carboxypolyméthylène	-	+	Précipite après neutralisation
Polyéthylèneglycol	-	+	Précipité à froid

Fabrication de la préparation

Plusieurs préparations à différentes concentrations en éthylcellulose ont été effectuées par dissolution respectivement de 0,15 ; 0,45 et 0,75 g dans 15 mL
5 d'éthanol d'une pureté de 70 à 99 % en volume et de préférence de 95 % (d = 0,8) soit 1,22 ; 3,61 et 5,88 % en poids du poids total de la préparation.

La préparation dont la concentration en éthylcellulose est la plus élevée a été choisie. Une perte de 2,5 % au moment de la répartition en flacons a été considéré soit pour quarante flacons, des proportions de 205 mL d'alcool à 95°
10 (% volume) et 10,25 g d'éthylcellulose.

Plus généralement, l'éthylcellulose est présent en une concentration variant de 0,5 à 15 %, de préférence 5,88 % en poids du poids total de la préparation.

Conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (1998), la préparation a
15 été réalisée en trois étapes : préparation du gel, répartition aseptique et stérilisation du produit dans le conditionnement final. Dans un premier temps, l'excipient (éthylcellulose) a été mélangé à l'éthanol dans un ballon à col rodé stérile, à chaud, par agitation magnétique et à reflux jusqu'à dissolution complète. Le tout a été laissé sous agitation et avec le reflux pendant quinze
20 minutes, puis sous agitation jusqu'à refroidissement afin de permettre la recondensation de l'alcool dans le ballon. Le reconditionnement s'est fait ensuite sous hotte à flux laminaire horizontal dans des flacons sertis stériles de 5 mL (bioblock 42065). Enfin, comme le préconise la Pharmacopée européenne, les flacons ont été stérilisés à l'autoclave par vapeur saturée, à
25 121°C pendant vingt minutes.

La dernière étape de fabrication de la préparation, l'ajout d'une poudre de composé opacifiant tel que l'oxyde de tantale ou l'oxyde de tungstène, se fait en proportion variable pour obtenir une bonne opacité. Cet ajout peut avoir
30 lieu soit à la fin de la fabrication avant le reconditionnement, soit juste avant de pratiquer l'intervention.

Par ailleurs, ces composés étant inertes et utilisés en très faible quantité, ils ne modifient pas significativement les résultats des contrôles présentés ci-dessous et effectués sur la préparation avant leur ajout.

5 Contrôles effectués

La conformité de la préparation a été vérifiée par un essai de stérilité, des contrôles chimiques et physicochimiques.

10 Selon les recommandations de la Pharmacopée européenne, la présence éventuelle de contaminants a été recherchée par ensemencement de 4 mL de la préparation dans 250 mL de bouillon tryticase-soja pour les germes aérobies, au thioglycolate pour les germes anaérobies et Sabouraud pour les levures.

15 Les résultats de l'essai de stérilité ont confirmé l'absence de contaminants dans la préparation.

La teneur en alcool a été déterminée après dilution de l'échantillon et incorporation de l'étalon interne, le propanol-1, par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation
20 de flamme. La séparation est obtenue sur une colonne Porapak Q^{MC} (80-100 « mesh » (maille), longueur 3 m) avec l'azote comme gaz vecteur (1,2 bar) sur un appareil Delsi^{MC} DN200.

Le dosage de l'alcool a donné une valeur de 802 g.L⁻¹.

25 Le dosage spécifique de l'adjuvant de viscosité n'a pas été réalisé, mais la concentration a été estimée par la méthode des résidus secs, opération qui consiste à évaporer l'éthanol dans une cuve thermostatée à 110°C jusqu'à poids constant de l'échantillon.

La méthode des résidus secs a permis de corréler la concentration théorique en
30 éthylcellulose à celle mesurée expérimentalement soit 5,88 % en poids du poids total de l'échantillon.

La viscosité de la préparation a été mesurée à l'aide d'un viscosimètre à capillaire dit de Baumé (Prolabo). Plusieurs séries de mesure ont été effectuées à différentes températures et à différentes concentrations en épaississant la préparation.

- 5 Les mesures de viscosité ont montré que, à température constante, la viscosité de la préparation augmentait de manière exponentielle avec la teneur en éthylcellulose (Figure 1). En revanche, elle diminuait, toujours de façon exponentielle, lorsque la température augmentait (Figure 2).
- 10 Enfin l'étude de la stabilité physicochimique a été réalisée par une analyse dans le temps de l'évolution des paramètres qui définissent la préparation c'est-à-dire la viscosité, la teneur en éthanol et en agent de viscosité. Les mesures ont été répétées à un jour (J1), huit jours (J8), quinze jours (J15), trente jours (J30).
- 15 Les résultats sont consignés dans le tableau III. Les coefficients de variation inférieurs à 3% prouvent la stabilité du mélange jusqu'à J30, ce qui permettra de déterminer une date de péremption pour la préparation.

Tableau III : Paramètres physicochimiques en fonction du temps

Date	C _{éthanol} (g.L ⁻¹)	V _{éch} (mL)	P _{éch} (g)	d _{éch} (g.mL ⁻¹)	Résidu sec RS (g)	Rapport RS/P _{éch} (%)	Viscosité (cp)*
J1	784	2	1,650	0,825	0,101	6,10	320
J8	821	2	1,720	0,850	0,103	5,97	339,5
J15	783	2	1,610	0,800	0,097	6,00	-
J30	820	2	1,670	0,830	0,099	5,92	332
Moyenne	802	-	1,663	0,826	0,100	5,998	330,5
Ecart-type	21,370	-	0,046	0,021	0,002	0,076	9,836
Coefficient de variation	2,665	-	2,751	2,489	2,458	1,265	2,976

20 * cp : unité pharmaceutique

Lors de son injection dans un disque lombaire, la préparation a permis de diminuer la pression intra-discale et ainsi de diminuer les douleurs lombaires dues aux hernies discales.

Revendications

1. Préparation médicamenteuse injectable,
caractérisée en ce qu'elle comprend au moins de l'éthylcellulose, de l'éthanol et au moins un composé rendant ladite préparation opaque aux rayons X, ladite éthylcellulose étant soluble à froid dans l'éthanol.
2. Préparation selon la revendication 1,
caractérisée en ce que l'éthylcellulose est présent en une concentration variant de 0,5 à 15 %, en poids du poids total de la préparation.
3. Préparation selon la revendication 1,
caractérisée en ce que ledit composé rendant ladite préparation opaque aux rayons X est un composé inerte.
4. Préparation selon la revendication 3,
caractérisée en ce que ledit composé rendant ladite préparation opaque aux rayons X est un oxyde de tantale.
5. Préparation selon la revendication 3,
caractérisée en ce que ledit composé rendant ladite préparation opaque aux rayons X est un oxyde de tungstène.
6. Préparation selon la revendication 1,
caractérisée en ce que ledit éthanol a une pureté qui varie de 70 à 99 % en volume.
7. Préparation selon la revendication 2,
caractérisée en ce que l'éthylcellulose est présent en une concentration de 5,88 % en poids du poids total de la préparation.

8. Préparation selon la revendication 6,
caractérisée en ce que ledit éthanol a une pureté de 95 %.

1/1

FIG. 1

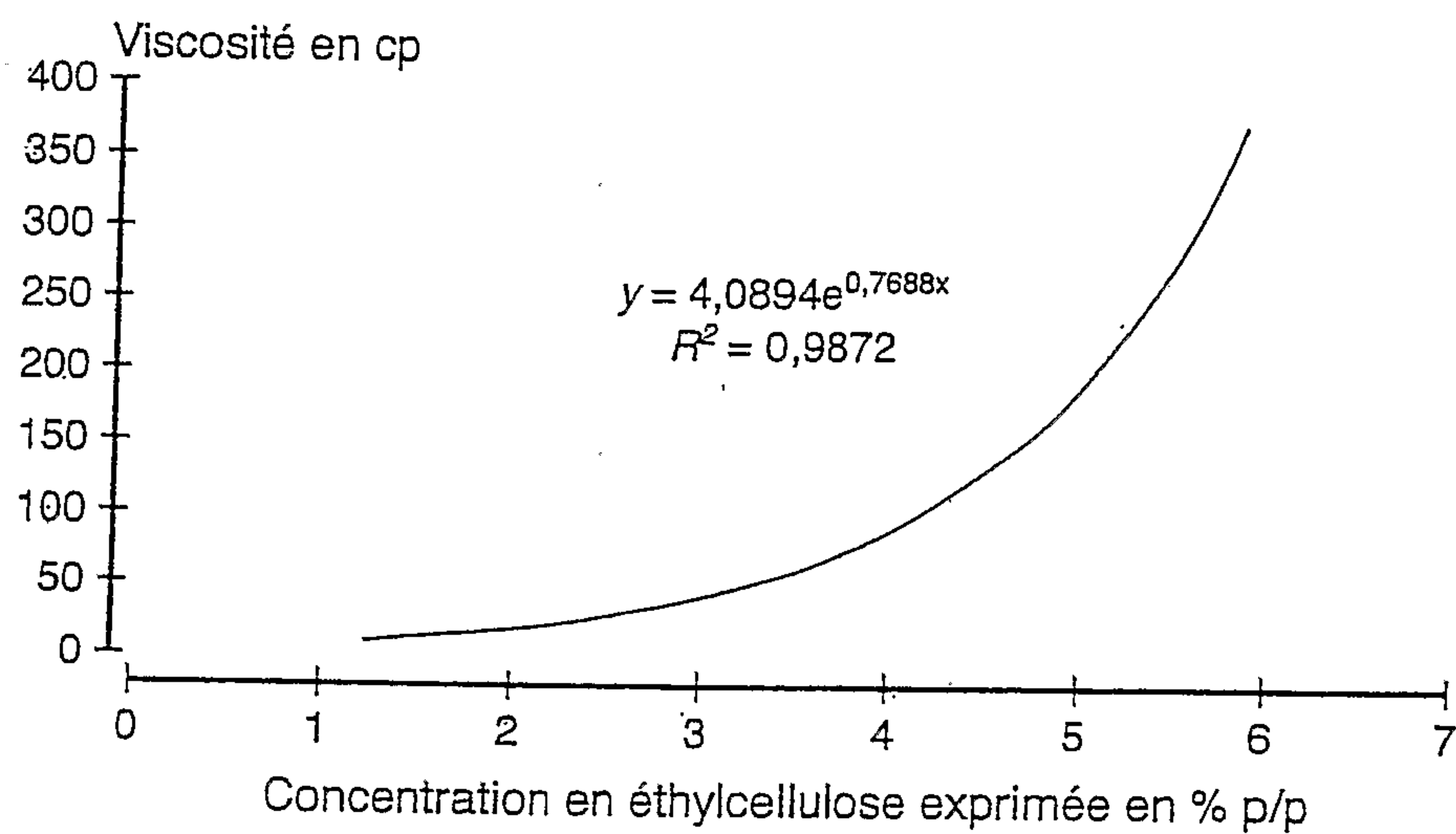


FIG. 2

