

1987

Titre délivré

15 SEP. 1987

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

I. Requête

La société dite: BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue,
NEW YORK, N.Y. 10154, Etats-Unis d'Amérique, représentée par
Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire

dépose(nt) ce dix-neuf février 1987 quatre-vingt sept
à 15 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:

"Composition pharmaceutique injectable à base d'amoxicilline"

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. // planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 18 février 1987;

5. la délégation de pouvoir, datée de New York le 10 février 1987;

6. le document d'ayant cause (autorisation);

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

voir désignation séparée: pas à mentionner

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet déposée(s) en (8) France

le (9) 20 février 1986

sous le N° (10) 86 02 332

au nom de (11) l'inventeur

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35 boulevard Royal

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 6 mois.

Le déposant / 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: 19 février 1987

à 15 heures

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

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle.

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT.

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No du". (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)". lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner". lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée: présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office receveur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12), adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

REVENDICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~du modèle d'utilité~~

En France

Du 20 février 1986 (No. 86 02 332)

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de : BRISTOL-MYERS COMPANY

NEW YORK, N.Y. 10 154 (Etats-Unis d'Amérique)

pour : "Composition pharmaceutique injectable à base d'amoxicilline."

La présente invention concerne une nouvelle préparation injectable à base d'amoxicilline.

L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bétalactamines, dont l'intérêt thérapeutique est connu depuis longtemps.

Des compositions pharmaceutiques à base d'amoxicilline pour administration orale peuvent être préparées aisément sous toutes les formes habituelles telles que par exemple gelules, comprimés ou autres compositions destinées à l'absorption orale.

Contrairement à cela, les préparations injectables de telles compositions nécessitent l'emploi de dérivés solubles d'amoxicilline et d'un solvant approprié, qui peut être l'eau. Aussi, les sels solubles d'amoxicilline, tels que notamment le sel sodique ont été utilisés jusqu'à présent pour la réalisation des préparations injectables.

Cependant, de telles solutions présentent une stabilité limitée et sont donc difficiles à préparer industriellement avec une pureté satisfaisante car les sels sont dégradables.

De plus, l'injection par voie intramusculaire des préparations en solution aqueuse est douloureuse et irritante pour le tissu. Il s'est donc avéré nécessaire d'adjoindre à ces solutions un anesthésique. Cependant, le choix d'un anesthésique local à utiliser pour rendre l'injection supportable est très limité, notamment en raison de l'incompatibilité des sels d'amoxicilline avec certains types d'anesthésiques.

C'est ainsi qu'on connaît une préparation injectable à base d'amoxicilline contenant de l'alcool benzylique en tant qu'anesthésique local. Cette préparation doit être injectée immédiatement après la reconstitution.

Cependant, ce produit a un titre bas et la teneur globale en produits de décomposition et impuretés est élevée, et peut atteindre 10%. De plus, il faut pratiquer plusieurs injections d'antibiotique par jour pour maintenir les concentrations sériques nécessaires.

En outre, l'alcool benzylique bien que efficace contre la douleur, provoque néanmoins lors de l'injection intramusculaire des irritations locales.

Du fait des difficultés rencontrées avec les solutions injectables connues, notamment à base de sel sodique d'amoxicilline, il fallait donc envisager une formule alternative.

La présente invention a pour objet de résoudre les problèmes précités en proposant une composition pharmaceutique qui soit facile à injecter, qui présente une bonne pureté et stabilité dans le temps et qui lutte efficacement contre la douleur locale lors de l'injection sans provoquer d'irritation.

La solution proposée par la présente invention, pour résoudre ce problème consiste en une composition pharmaceutique injectable à base d'amoxicilline, caractérisée en ce qu'elle comprend du trihydrate d'amoxicilline en suspension dans un véhicule ou milieu liquide approprié.

On a en effet découvert d'une manière surprenante que la tolérance locale à l'injection d'une suspension de trihydrate d'amoxicilline était meilleure que celle d'une solution aqueuse de sel sodique d'amoxicilline.

L'administration parentérale des suspensions rencontre une opinion à priori défavorable et est généralement réservée aux produits ne pouvant être solubilisés dans des véhicules usuels, l'objection portant sur la mauvaise tolérance locale à l'injection.

C'est pourquoi jusqu'à présent, on utilisait uniquement des dérivés solubles d'amoxicilline, et il n'y avait pas lieu pour l'homme du métier de s'orienter vers des dérivés d'amoxicilline, tels que le trihydrate, mis en suspension dans un milieu liquide.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, la taille des particules du trihydrate d'amoxicilline dans la suspension est choisie de façon à permettre l'injection de la composition. Avantageusement, cette taille est comprise entre environ 1 et 25 microns et est de préférence de l'ordre de 5 microns.

Selon une autre caractéristique particulière, la concentration du trihydrate d'amoxicilline dans la suspension est comprise entre environ 100mg activité/ml et 700 mg activité/ml et est de préférence comprise entre 200 et 500 mg activité/ml.

Selon encore une autre caractéristique de l'invention, le trihydrate d'amoxicilline est sous forme micronisée dans le solvant. La micronisation est particulièrement avantageuse du fait que la conformation des particules obtenues est tout à fait compatible avec les contraintes de l'injection.

L'invention sera mieux illustrée à la lecture de la description explicative qui va suivre, faite en référence aux expériences et observations données ci-après uniquement à titre d'exemple.

L'algie locale après injection subplantaire chez le rat, la tolérance locale à l'injection intramusculaire chez le lapin et la biodisponibilité chez le chien d'une suspension aqueuse de trihydrate d'amoxicilline micronisée, selon l'invention, ont été étudiées en comparaison avec une solution aqueuse de sel sodique d'amoxicilline.

Le véhicule choisi pour la comparaison est l'eau qui est le milieu liquide le plus simple, et également le moins coûteux. Cependant, tout autre milieu liquide usuel approprié peut être utilisé sans sortir du cadre de l'invention.

Le trihydrate d'amoxicilline a été micronisée par passage sur un appareil Christo Jet Mill dans des conditions strictement définies et reproductibles. Cette technique connue est décrite par exemple par G. BOULLAY (Colloque APGI Dec. 1984).

L'analyse granulométrique de la poudre obtenue révèle la répartition des tailles de particules suivante :
environ 80% des particules ont une taille inférieure à 5 microns ;
environ 10% des particules ont une taille comprise entre 5 et 10 microns ;
environ 10% des particules ont une taille comprise entre 10 et 20 microns.

Comme mentionné précédemment, la micronisation du trihydrate d'amoxicilline est avantageuse car elle permet de surmonter la plupart des contraintes de l'injection de la suspension selon l'invention. Il est cependant bien entendu que d'autres techniques peuvent être utilisées, comme par exemple le microbroyage ou broyage prolongé.

L'intégrité du principe actif, après ce traitement, a été vérifiée, de façon conventionnelle, par dosage et recherche des impuretés. La poudre obtenue a été mise en suspension dans de l'eau par simple agitation. La suspension obtenue est homogène et facilement administrée par une seringue.

Deux suspensions distinctes ont été préparées, à des concentrations respectives de 200 mg activité/ml et 500 mg activité/ml, exprimées en terme d'amoxicilline sous forme d'acide libre anhydre.

Expérience 1 : Algie à l'injection.

L'algie à l'injection a été étudiée chez le rat femelle de souche OFA selon la technique de E. CELOZZI, V.J. LOTTI, E.O. STAPLAY et A.K. MILLER décrite dans J. of
5 Pharmaceutical Methods 1980, Volume 4, pages 285 à 289.

Des lots de rats pesant de 60 à 80g ont reçu les quatre préparations suivantes :

- amoxicilline trihydrate/eau pour préparation injectable (500 mg activité/ml) ;
- 10 - amoxicilline trihydrate/eau pour préparation injectable (200 mg activité/ml) ;
- sel sodique d'amoxicilline/eau pour préparation injectable (500 mg activité/ml) ;
- sel sodique d'amoxicilline/alcool benzylique à
15 3% (500 mg activité/ml).

L'alcool benzylique est ici utilisé comme anesthésique local.

0,1 ml de chacune des solutions et suspensions précitées est injecté dans le tissu subplantaire de la
20 patte. La douleur causée par l'injection est évaluée par le test du réflexe de léchage de la patte du rat. On compte le nombre de léchages de la patte, consécutifs à l'injection, par intervalle de 3 minutes sur une durée de 15 minutes. On définit le léchage de la patte comme suit :
25 léchage suivi du détournement de la tête ou 5 secondes de léchage ininterrompu. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1.
Algie locale après injection subplantaire chez le rat

	N	Nombre moyen de léchages pendant des intervalles de 3 minutes					
		0-3	3-6	6-9	9-12	12-15	0-15
Amoxicilline Na 1 g 2 ml eau distillée	25	15,3	7,6	1,4	1,2	0,7	26,2
Amoxicilline Na 1 g + 2 ml alcool benzylique 3%	9	0	0,1	0	0	0	0,1
Amoxicilline micronisée 1g + 2 ml eau distillée	10	0,2	0,1	0	0	0	0,3
Amoxycilline micronisée 1g + 5 ml eau distillée	5	0,2	0,2	0	0	0	0,4

N = Nombre d'animaux

Les résultats obtenus montrent que l'injection du sel sodique d'amoxicilline en solution aqueuse est douloureuse, en particulier lors des trois premières minutes. La douleur s'atténue ensuite. Au contraire, l'injection d'amoxicilline trihydrate en suspension dans l'eau est indolore quelle que soit sa concentration et le score obtenu est tout à fait comparable à celui obtenu avec un anesthésique local.

10 Expérience 2 : Tolérance à l'injection intramusculaire

Ces expériences ont pour but d'étudier l'irritation musculaire provoquée au point d'injection et l'évolution dans le temps des lésions observées.

15 Le test est pratiqué chez 12 lapins Néo-zélandais adultes (élevage Froxfield Farms Hampshire). Ces lapins sont répartis en 3 lots de 4 ; la région dorsolombaire est rasée, et ils subissent chacun 6 injections intramusculaires simultanées dans les muscles sacrospiraux d'un volume de 0,5 ml, des compositions

20 suivantes :

- eau pour préparation injectable (E)
- alcool benzylique à 3% (B)
- amoxicilline sodique/alcool benzylique à 3% (C + B) (concentration de 200mg activité/ml)
- 25 - amoxicilline trihydrate/eau (200 mg activité/ml) (A + E)
- amoxicilline trihydrate/alcool benzylique à 3% (A + B) (200 mg activité/ml).

30 Les trois groupes de lapins sont sacrifiés respectivement 2,5 et 14 jours après les injections.

On procède ensuite à l'examen macroscopique des sites d'injection. Les lésions sont mesurées et reçoivent un score en fonction de leur intensité définie comme suit:

- 35 0 : pas de modification
- 1 : atteinte très légère

2 : atteinte modérée

3 : atteinte marquée.

Les résultats individuels de cet examen macroscopique sont rapportés dans le tableau 2.

5 Les échantillons représentatifs de chaque site d'injection sont alors prélevés, inclus en paraffine, coupés à 5 micromètres, colorés à l'hémalum-phloxine-safran et font l'objet d'un examen histologique habituel, dont les résultats sont donnés ci-après dans le tableau
10 comparatif 3.

Tableau 2.

Composition	48 heures			5 jours			14 jours		
	Taille des lésions (mm)		intensité des lésions	Taille des lésions (mm)		intensité des lésions	Taille des lésions (mm)		intensité des lésions
	lapin 1			lapin 5 mort J+4			lapin 9		
A + E	3 X 3		1	15 X 10		3	10 X 5		1
A + B	20 X 5		1	12 X 5		3	0		0
C + B	0		0	10 X 5		3	6 X 5		2
B	20 X 10		3	10 X 5		1	0		0
E	8 X 4		1	15 X 8		2	15 X 10		1
lapin 10									
A + E	8 X 8		1	3 X 2		1	17 X 8		2
A + B	12 X 7		2	non mesurable		1	non mesurable		1
C + B	20 X 15		2	18 X 15		2	6 X 3		1
B	20 X 15		3	12 X 5		2	10 X 5		2
E	0		0	8 X 5		2	10 X 5		1
lapin 11									
A + E	10 X 5		1	0		0	0		0
A + B	25 X 5		2	10 X 4		1	0		0
C + B	20 X 12		3	12 X 6		2	22 X 4		2
B	15 X 3		1	15 X 4		2	18 X 2		1
E	1 X 1		1	0		0	0		0
lapin 12 mort J+7									
A + E	9 X 4		1	6 X 3		1	15 X 5		2
A + B	20 X 5		3	12 X 10		1	25 X 3		2
C + B	15 X 9		3	8 X 2		2	10 X 5		2
B	13 X 4		2	15 X 13		2	15 X 5		2
E	10 X 1		1	3 X 2		1	5 X 4		1

Tableau 3.
EXAMEN HISTOLOGIQUE - Résultats comparés

	Dégénérescence Fibres musc.	Régénération Fibres musc.	Infiltrat cellulaire	Fibrose	hémorragie	Total
<u>Amoxicilline micronisée + eau ppi (pour préparation injectable)</u>						
	(i)(ii)(iii)					
J + 2	4/4 (2-3)	0/4	4/4 (1-2)	0/4	0/4	
J + 5	3/5 (2-4)	2/5 (1-2)	3/5 (2-3)	0/5	1/5 (1)	
J + 14	<u>2/3 (3)</u>	<u>2/3 (1-2)</u>	<u>2/3 (3)</u>	<u>2/3 (2-3)</u>	<u>0/3</u>	
Total	9/12	4/12	9/12	2/12	1/12	25
<u>Amoxicilline micronisée + alcool benzylique</u>						
J + 2	3/4 (3-4)	0/4	3/4 (2)	0/4	3/4 (1)	
J + 5	4/5 (3-4)	3/5 (2)	4/5 (3)	0/5	0/5	
J + 14	<u>1/3 (3)</u>	<u>1/3 (2)</u>	<u>1/3 (3)</u>	<u>1/3</u>	<u>0/3</u>	
Total	8/12	4/12	8/12	1/12	3/12	24
<u>Sel sodique + alcool benzylique</u>						
J + 2	3/4 (3-4)	0/4	3/4 (1-2)	0/4	2/4 (2-3)	
J + 5	5/5 (3-4)	5/5 (1-3)	5/5 (2-3)	0/5	2/5 (1-2)	
J + 14	<u>3/3 (2-4)</u>	<u>3/3 (2)</u>	<u>3/3 (3-4)</u>	<u>1/3 (3)</u>	<u>0/3</u>	
Total	11/12	8/12	11/12	1/12	4/12	35
<u>Alcool benzylique</u>						
J + 2	4/4 (3-4)	1/4 (1)	4/4 (2)	0/4	3/4 (1-3)	
J + 5	4/5 (3-4)	3/5 (1-3)	4/5 (2-3)	0/5	1/5 (2)	
J + 14	<u>2/3 (3)</u>	<u>2/3 (2)</u>	<u>2/3 (3)</u>	<u>2/3 (1-3)</u>	<u>0/3</u>	
Total	10/12	6/12	10/12	2/12	4/12	32
<u>Eau ppi</u>						
J + 2	2/4 (1-2)	0/4	2/4 (1-3)	0/4	1/4 (3)	
J + 5	1/5 (3)	1/5 (3)	1/5 (3)	0/5	1/5 (2)	
J + 14	<u>1/3 (1)</u>	<u>1/3 (1)</u>	<u>0/3</u>	<u>0/3</u>	<u>0/3</u>	
Total	4/12	2/12	3/12	0/12	2/12	11

(i) Nombre de lapins présentant la lésion

(ii) Nombre de lapins examinés

(iii) Intensité de la lésion

Les tableaux 2 et 3 ont permis de classer les préparations de la plus irritante à la mieux tolérée. Ce classement est le suivant :

- 5 - amoxicilline sodique/alcool benzylique à 3%
- alcool benzylique à 3%
- amoxicilline trihydrate micronisée/eau pour
préparation injectable et amoxicilline
trihydrate micronisée/alcool benzylique
- eau pour préparation injectable.

10 Le tableau 3 montre en particulier les résultats médiocres de l'alcool benzylique utilisé seul, ou comme anesthésique local avec une solution d'amoxicilline sodique.

Expérience 3 : Biodisponibilité

15 On a étudié, au moyen des tests usuels, la biodisponibilité d'une suspension aqueuse de trihydrate d'amoxicilline micronisée en comparaison avec une solution aqueuse de sel sodique d'amoxicilline.

20 L'étude a été conduite chez le chien en utilisant d'une part de l'amoxicilline sodique reconstituée avec l'alcool benzylique à 3% comme solvant, et d'autre part la forme trihydrate en suspension dans l'eau pour préparation injectable.

25 6 chiens Beagle (3 mâles - 3 femelles) d'un poids compris entre 10,8 kg et 14,5 kg ont reçu par voie intramusculaire (à la dose de 50 mg/kg) les deux préparations suivantes :

- 30 - sel sodique d'amoxicilline/alcool benzylique à 3%
- trihydrate d'amoxicilline/eau pour préparation injectable.

Les taux sériques et les éliminations urinaires ont été déterminés par voie microbiologique par la méthode des disques (souche *Sarcina Lutea* ATCC 9341)

Les prélèvements sanguins ont été effectués aux temps suivants : 30 min, 1h, 1h 30, 2h, 4h, 6h, 8h, 10h, 12h, 24h, 32h 48h après l'injection.

5 Les urines ont été recueillies de 0 à 6h, de 6 à 12h, de 12 à 24h.

Le tableau 4 donne pour chacune des compositions étudiées, les valeurs des taux sériques dans le temps.

10 Le tableau 5 donne pour chaque composition étudiée les valeurs des excrétions urinaires dans le temps.

Le tableau 6 donne pour chaque composition étudiée les aires sous la courbe d'évolution des taux sériques dans le temps.

15 Ces résultats montrent que les pics sériques sont plus élevés et plus précoces pour la préparation d'amoxicilline sodique en solution, tandis qu'il y a persistance des taux sériques dans la composition micronisée. (voir tableau 4).

20 On a défini de façon arbitraire mais en fonction des concentrations inhibitrices habituelles de l'amoxicilline un seuil de concentration inhibitrice minimum à 5 mcg/ml.

25 Le tableau 4 montre que la décroissance des taux sériques en dessous du seuil de 5 mcg/ml est atteinte en 5 heures pour le sel sodique d'amoxicilline, et en 10 heures après administration pour la préparation micronisée.

Les aires sous la courbe des concentrations sériques (tableau 5) ne sont pas statistiquement différentes pour les deux préparations.

30 L'élimination urinaire (tableau 6) en 24 heures n'est pas statistiquement différente pour les deux préparations ; pendant les six heures suivant l'administration d'antibiotique, elle est significativement plus élevée pour le sel sodique, par

contre entre la sixième et la vingt-quatrième heure elle est significativement plus élevée pour l'amoxicilline trihydrate.

- 5 Toutefois l'importante élimination de l'antibiotique dans l'intervalle 12-24 heures observée pour le trihydrate micronisé permet de prévoir la persistance des taux urinaires bien au-delà de vingt-quatre heures.

Tableau 4.

Dose : 50 mg/kg

Composition	Animal No. sexe poids (kg)	Taux sériques mcg/ml										48 (Temps en heures)
		0,5	1	1,5	2	4	6	8	10	12	24	32
Sel sodique d'amoxicil- line	1 M 14,5	88,0	70,0	50,0	36,4	7,0	2,3	0,7				
	2 M 13,1	102,0	78,0	50,0	33,3	7,0	1,8	0,5				
	3 M 14,5	83,0	88,0	53,0	34,6	7,0	1,8	0,6				
	4 F 12,9	102,0	88,0	55,0	37,6	9,7	2,1	0,6				
	5 F 12,7	83,0	65,0	46,0	25,1	5,0	1,1	0,4				
	6 F 10,8	92,0	57,0	31,0	17,9	2,2	0,5	0,2				
Moyenne		91,6	74,3	47,5	30,8	6,3	1,6	0,5				
Trihydrate d'amoxicil- line micronisé	1 M 14,5	6,2	7,6	7,9	9,4	8,7	6,7	4,3	4,2	3,3	2,0	0,6
	2 M 13,1	7,5	13,0	13,6	15,4	12,8	8,3	6,2	5,6	4,1	1,6	0,3
	3 M 14,5	7,3	12,0	15,4	15,4	12,8	8,3	5,9	4,9	4,0	2,2	0,4
	4 F 12,9	8,8	12,0	15,5	16,6	14,7	11,8	8,2	6,4	3,5	2,0	0,6
	5 F 12,7	7,3	9,2	11,5	13,6	11,2	9,4	6,4	4,2	2,6	1,6	0,4
	6 F 10,8	6,2	7,6	9,3	12,0	10,2	9,4	6,2	4,7	3,0	1,6	0,3
Moyenne		7,21	10,23	12,20	13,73	11,73	8,98	6,20	5,00	3,41	1,83	0,43

Tableau 6.

Dose : 50 mg/kg

Composition	Chien No.	0-6 h		6 -12h		12-24 h		0-24 h	
		mg	excrétions%	mg	excrétion%	mg	excrétion%	mg	excrétion%
Amoxicilline sodique	1	408,0	56,28	48,0	5,77	15,6	2,15	465,4	64,19
	2	394,0	60,15	23,0	3,51	1,2	0,18	418,2	63,81
	3	21,8	3,01	259,2	35,75	39,2	5,41	320,2	44,16
	4	355,7	55,15	50,0	7,75	2,9	0,45	408,6	63,34
	5	317,4	49,98	41,9	6,60	4,1	0,65	363,4	57,23
	6	267,1	49,46	37,8	7,00	1,5	0,28	306,4	56,74
	moyenne	294,0	45,67	75,6	11,06	10,75	1,68	380,36	58,23
Trihydrate d'amoxicilline micronisé	1	66,5	9,17	142,6	19,64	68,4	9,43	277,3	38,24
	2	54,9	8,38	174,7	26,67	81,8	12,49	311,4	47,54
	3	53,9	8,62	105,6	16,90	183,6	29,36	343,1	54,89
	4	63,4	9,83	150,4	23,32	78,4	12,16	292,2	45,30
	5	71,4	11,24	166,5	26,22	83,1	13,09	321,0	50,55
	6	92,0	17,04	129,5	23,98	82,0	15,19	303,5	56,20
	moyenne	67,0	10,71	144,86	22,79	96,2	15,28	308,08	48,78

Tableau 5.

Aires sous les courbes mg/ml x h

5			
	No. animal	Produits administrés	
10		sel sodique	trihydrate
15	1	168,80	120,89
	2	174,72	151,11
	3	173,45	156,15
	4	193,70	172,79
	5	140,97	129,19
	6	117,97	127,54
	Moyenne	161,60	194,94
20			

Les résultats ci-dessus permettent donc de penser que la composition pharmaceutique selon l'invention peut également être administrée chez l'homme avec succès.

25 A cet égard les propriétés pharmacologiques d'une telle suspension n'ont pas besoin d'être décrits ici, puisque ce sont celles du trihydrate d'amoxicilline qui est un composé dont les effets sont en soi connus depuis longtemps.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique injectable à base
5 d'amoxicilline, caractérisée en ce qu'elle comprend du
trihydrate d'amoxicilline en suspension dans un véhicule
ou milieu liquide approprié.

2. Composition pharmaceutique selon la
revendication 1, caractérisée en ce que la taille des
10 particules du trihydrate d'amoxicilline dans la suspension
est choisie de façon à permettre l'injection de ladite
composition.

3. Composition selon la revendication 2,
caractérisée en ce que la taille des particules du
15 trihydrate d'amoxicilline est comprise entre environ 1 et
25 μ et est de préférence de l'ordre de 5 μ .

4. Composition pharmaceutique selon l'une des
revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la
concentration du trihydrate d'amoxicilline en suspension
20 est comprise entre 100 mg activité/ml et 700 mg
activité/ml, et de préférence entre 200 mg activité/ml et
500 mg activité/ml.

5. Composition pharmaceutique selon l'une des
revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le trihydrate
25 d'amoxicilline est sous une forme micronisée dans le
véhicule ou milieu liquide précité.

6. Composition pharmaceutique selon l'une des
revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le véhicule
précité est de l'eau.