

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 933.913

N° 2.717 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 d

Nouveau médicament à activité fibrinolytique. (Invention : Darius MOLHO, Eugène BOSCHETTI et Louis FONTAINE.)

Société anonyme dite : LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE résidant en France (Rhône).

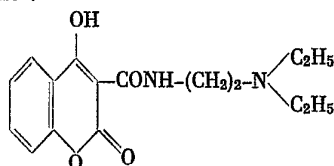
Demandé le 7 mai 1963, à 14^h 43^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 10 août 1964.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 37 de 1964.)

La présente invention est relative à un nouveau médicament ayant notamment une activité fibrinolytique qui se complète d'une activité dilatatrice périphérique du type papavérinique et d'une activité anti-inflammatoire.

Le composé suivant l'invention est la (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine, de formule :



qui se présente sous la forme de cristaux blancs de point de fusion $F = 154 - 155^{\circ}\text{C}$.

Ce composé se prépare suivant le procédé décrit dans la demande de brevet français du 5 avril 1963, pour : « Nouvelles carboxamides-3 hydroxy-4 coumarines et leurs procédés de préparation », au nom de la demanderesse. Ce procédé consiste à condenser, à chaud, un ester d'alkyle, de préférence l'hydroxy-4 coumarine carbonate d'éthyle-3 avec un dérivé aminé, la N,N-diéthyl éthylène diamine.

Le chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine est obtenu par passage d'un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans la solution alcoolique de la base libre. Ce sel fond à 225°C . (tube scellé-appareil Gallenkamp).

Le nicotinate correspondant est préparé par action de l'acide nicotinique, c'est un solide blanc fondant à $147-150^{\circ}\text{C}$. L'obtention des sels de la (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine avec les acides acceptables en thérapeutique, autres que les acides chlorhydrique et nicotinique, s'effectue suivant le même principe.

L'association du chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine avec le nicotinate de sodium fait apparaître une

exaltation de l'activité des constituants, qui montre l'existence d'une synergie fibrinolytique.

De même, l'association des deux précédents composés avec l'héparine montre une activation encore plus poussée des propriétés fibrinolytiques des constituants, qui met en évidence une excellente synergie.

L'efficacité du médicament de l'invention a été vérifiée suivant deux méthodes, la mesure de l'activité fibrinolytique étant déterminée *in vitro* et *in vivo*.

La première méthode utilisée dans les essais *in vitro* est le test de la lyse de plaques de fibrine selon Astrup.

Le chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine, mis en solution physiologique à des concentrations variées, lyse un caillot de fibrine bovine fraîchement coagulée. La lyse est proportionnelle à la concentration du médicament. Une macération de dix-huit heures à 37°C est nécessaire pour voir apparaître la lyse. Mais à concentration suffisante (2,5 %) la lyse est immédiate et a lieu à température ambiante. La fibrine bovine contient toujours du plasminogène, forme inactive de la fibrinolyse, à l'état d'impureté. Ce pro-ferment est détruit par chauffage pendant trente minutes à 80°C du caillot de fibrine. Après ce traitement le chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine n'a plus aucune action quelle que soit la concentration. Ce dérivé agit donc comme activateur du plasminogène au même titre que la Streptokinase ou l'Urokinase. Ces diastases agissent en effet dans les mêmes conditions, perdant leur action par chauffage de la fibrine.

Le caillot de fibrine est réalisé par coagulation d'une solution de plasminogène, dans le fond d'une boîte de Pétri extra plate. Les solutions lytiques sont déposées sur le voile de fibrine sous un volume

constant (20 mm³). La lyse se marque par l'apparition d'une tache claire dans le voile de fibrine à l'endroit des dépôts. On mesure alors deux diamètres perpendiculaires de chaque tache, et on effectue plusieurs mesures pour la même concentration dans des boîtes différentes. Le produit de ces deux diamètres, dont on prend la moyenne des valeurs pour la même concentration, donne le chiffre retenu.

La deuxième méthode est la méthode du caillot standard.

On prépare un caillot à partir de plasma ACD (acide citrique, citrate de soude, dextrose, glucose) par des moyens standards : proportion de plasma et de thrombase constante, pH, temps d'incubation, méthodes de décollement, lavages tampons identiques, etc.

On plonge la fibrine obtenue dans une quantité définie du même plasma activé préalablement par quelques unités par cm³ de Streptokinase, la lyse a lieu en tube à 37 °C en un temps donné. Si l'on ajoute une faible quantité de chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine à la solution, la lyse a lieu beaucoup plus rapidement.

Avec 0,25 % de chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine + Streptokinase on note 47 % de raccourcissement du temps de lyse par rapport au temps obtenu avec la même dose de Streptokinase seule.

Avec 0,10 % on passe à 22 % de diminution du temps de lyse.

Les essais *in vitro* ont été confirmés par les essais *in vivo* décrits ci-après :

Sur le chien, le test des englobulines selon Von Kaulla (Am. J. of Med. n° 31, octobre 1961, p. 564) un quart d'heure après injection I.V. du 1/20 de la dose léthale 50 du composé de l'invention (soit 6,8 mg/kg) est favorablement influencé et montre une moyenne de 25 % du raccourcissement du temps de lyse sur trois chiens.

D'autre part, sur le chien endormi, 15 mg/kg I.V. déclenchent une légère hypotension due au fait que l'activité fibrinolytique se complète d'une activité dilatatrice périphérique du type papavérinique : la mesure rotamétrique du débit artériel fémoral chez le chien montre que le chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine a une activité dont la valeur est 80 % de celle de la papavérine à dose équitoxique.

En outre, le nouveau médicament montre une activité anti-inflammatoire, mise en évidence par le test de l'érythème aux U.V. Sur le cobaye une injection intra-péritonéale de 100 mg/kg de chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine retarde de façon significative deux heures après l'exposition sous la lampe U.V., l'apparition des érythèmes sur 50 % des animaux.

L'activité fibrinolytique de l'acide nicotinique négative *in vitro* (Brinkhous - J.A.M.A. (1961)-175-96-101), est positive chez l'homme à dose assez forte (Weiner et Coll. P.S.E.B.M. 1958, 98, 755, 757 et Marrazza et Coll. Acta Vitam (1960) 5, 207, 211).

Il a été découvert que le nouveau médicament consistant en l'association du nicotinate de sodium avec le chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine, possédant lui-même une activité fibrinolytique permet de diminuer de façon notable les doses de nicotinate de sodium présentant une activité vasomotrice désagréable.

L'efficacité de l'association nicotinate de sodium, chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine selon l'invention a été mise en évidence par des essais pharmacologiques réalisés *in vitro* et *in vivo* I.V.

En utilisant la méthode de la lyse d'une plaque de fibrine bovine, telle que décrit précédemment, on note que le chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine employé seul, manifeste une puissante action, mais à dose liminaire l'addition de nicotinate de sodium permet de montrer une nette potentialisation.

Les essais pharmacologiques sur l'homme ont été réalisés en utilisant la méthode du test des englobulines selon Von Kaulla (Am. J. of Med, n° 31, octobre 1961, p. 564) et Von Kaulla et Schultz (Am. J. Clin. Path. (1958) 29, 424, 429).

Sur des groupes de 5 malades on a mesuré l'activation de la lyse des englobulines à des temps variables après l'injection du produit, tels que dix minutes, une demie heure, une heure et une heure et demie.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

(Voir tableau, page suivante)

Dans le tableau ci-dessous, le symbole R représente le pourcentage de raccourcissement du temps de lyse des englobulines en tube, tandis que le symbole M désigne la moyenne des augmentations de diamètre de la lyse des englobulines sur plaque de fibrine bovine, la lyse moyenne au temps 0 étant égale à 100.

Dans la dernière colonne on compte comme cas positifs ceux qui ont donné un raccourcissement du temps de lyse en tube des englobulines supérieur à 10 %, et une augmentation du diamètre, sur plaque, supérieur à 50 %.

Il ressort de la lecture de ce tableau qu'on peut obtenir une fibrinolyse proportionnelle aux concentrations des produits et de durée augmentant avec les doses.

En conclusion, il apparaît que l'on obtient une synergie fibrinolytique dans l'association du chlor-

	Traitement appliqué								Nombre de cas positifs sur 5 cas traités à 10 mn	
	À 10 mn			À 30 mn		À 1 h		À 1 h 30 mn		
	Tube	Boîte		R	M	R	M	R		M
	R	M								
	%			%		%		%		
Nicotinate de Na : 20 mg.....	20	185		Pas d'action		Pas d'action		Pas d'action		2/5
Nicotinate de Na : 20 mg..... Chlorhydrate de (N-diéthyl-amino éthyl) carboxamide- 3 hydroxy-4 coumarine : 15 mg.	31	755		Pas d'action		Pas d'action		Pas d'action		3/5
Nicotinate de Na : 100 mg.....	38	171		29	149	6	41	3	12	3/5
Nicotinate de Na : 100 mg..... Chlorhydrate de (N-diéthyl-amino éthyl) carboxamide- 3 hydroxy-4 coumarine : 50 mg.	63	403		54	204	32	50	41	29	5/5

hydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine qui se retrouve dans plusieurs gammes de doses.

Il a été vérifié qu'il existe une potentialisation de l'activité vasodilatatrice de l'association nicotinate de sodium-chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine qui est de 100 à 150 % celle de la papavérine, l'activité du chlorhydrate de N(diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine étant elle-même 80 % de la papavérine. La papavérine est donnée à la dose équitoxique à celle du chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine contenu dans le mélange.

L'héparine est bien connu comme étant le médicament d'urgence dans la plupart des affections nécessitant un anticoagulant.

Dans certains cas le praticien recherche aussi une activité fibrinolytique, telle que la thrombolyse dans les cas d'infarctus et de phlébites. Or l'activité fibrinolytique de l'héparine est controversée.

Composés	Produit de deux diamètres perpendiculaires de chaque tache	
	Boîtes non chauffées	Boîtes chauffées
Chlorhydrate de (N-diéthyl-amino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine 0,9 %.	Lyse superficielle	0
Nicotinate de Na 1,2 %.....	0	0
Héparine 600 000 UI %.....	0	0
Héparine 600 000 UI %..... Nicotinate de Na 1,2 %.....	0	0
Héparine 600 000 UI %..... Nicotinate de Na 1,2 %.....	50	-
Chlorhydrate de (N-diéthyl-amino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine 0,9 %.	Lyse très nette	0

Il a été obtenu selon l'invention, une nouvelle composition héparinique douée d'activité fibrinolytique, qui est l'association des trois composés suivants:

Chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine;

Nicotinate de sodium;

Héparine sous forme de son sel de sodium;

L'activité lytique de cette association thérapeutique a été étudiée *in vitro* et *in vivo*.

Dans l'étude *in vitro* on a utilisé la méthode de la lyse en boîte de Pétri. Il est en effet impossible d'employer la méthode de détermination du temps de lyse en tube, car la présence d'héparine empêche la formation du caillot.

Les essais ont été conduits parallèlement sur des boîtes chauffées et non chauffées. Les résultats obtenus dans cette expérience sont consignés dans le tableau ci-après :

(Voir tableau, page précédente)

Les essais ont été conduits de manière identique à celle décrite pour le chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine seul, c'est-à-dire que la solution est disposée sur le voile de fibrine à la dose de 20 mm³ par tache, et

que l'on mesure deux diamètres perpendiculaires de chaque tache formée s'il y a lyse.

Pour l'étude *in vivo* de l'efficacité de l'association chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine, nicotinate de sodium, héparine, on a employé la méthode de la lyse du caillot veineux du lapin.

Le médicament a été testé sur des caillots veineux obtenus expérimentalement *in vivo* sur le lapin. La méthode est inspirée de Kwaan et de Wessler.

Sur des séries de lapins albinos mâles adultes on réalise un caillot sur la veine marginale de l'oreille, et l'on injecte le médicament à tester, chaque jour, dans la veine marginale de l'autre oreille, jusqu'à dissolution totale du caillot. Les progrès de la lyse sont faciles à vérifier par transillumination de l'oreille.

Les résultats obtenus au cours de ces expériences sont résumés dans le tableau suivant :

Lot témoin		Lot traité			Temps moyen de lyse des sujets traités par rapport au temps de lyse des témoins
Nombre de lapins	Temps moyen de lyse	Nombre de lapins	Nature du traitement administré chaque jour en I. V.	Temps moyen de lyse	
5	h 92	5	Héparine 5 000 UI/kg.....	h 81	% 88
5	98	5	Nicotinate de sodium 5 mg/kg.....	81	83
4	62	5	Héparine 5 000 UI/kg..... + Nicotinate de Na 5 mg/kg.....	48	77
4	72	6	Chlorhydrate de (N-diéthylamino-éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine 15 mg/kg.	54	75
5	98	4	Héparine 5 000 UI/kg..... + Nicotinate de Na 5 mg/kg..... + (N-diéthylamino-éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine 15 mg/kg.	67	68

Il ressort de ce tableau, que l'association des trois constituants : héparine sous forme de sel de sodium, nicotinate de sodium et chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine montre une notable synergie. Cette méthode fait apparaître une activation de plus en plus poussée de la lyse naturelle du caillot *in vivo* en présence de la nouvelle composition contenant les trois éléments tels que décrits précédemment.

Les essais pharmacologiques réalisés sur l'animal ont été repris chez l'homme.

Le test des englobulines selon Von Kaulla (Am. J. of Méd. n° 31, octobre 1961, p. 564) et Von Kaulla et Schultz (Am. J. Clin. Path. (1958) 29, p. 424-429) a été appliqué sur des groupes de 5 malades et l'activation de la lyse des englobulines a été mesurée dix minutes après l'injection.

Dans les résultats indiqués ci-après, on compte

comme cas positif, ceux qui ont donné un raccourcissement du temps de lyse en tube des englobulines supérieur à 10 % et une augmentation

du diamètre, sur plaque, supérieur à 50 %.

Les résultats obtenus dans cette expérimentation sont exprimés dans le tableau suivant :

	Traitement appliqué					
	En tubes			Sur plaques		
	Nombre de cas	Cas positifs	Moyenne des résultats	Nombre de cas	Cas positifs	Moyenne des résultats
Sérum physiologique 5 cm ³	5	0	+ 3	5	0	+ 6
Héparine 10 000 UI dans 5 cm ³	5	0	— 67	5	2	+ 49
Nicotinate de sodium 20 mg dans 5 cm ³	5	4	+ 20	5	2	+ 185
Héparine 10 000 UI..... Chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine 15 mg dans 5 cm ³ .	5	0	— 22	5	2	+ 67
Nicotinate de sodium 20 mg..... Chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine 15 mg dans 5 cm ³ .	5	5	+ 31	5	3	+ 755
Héparine 10 000 UI..... Nicotinate de sodium 20 mg..... Chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine 15 mg dans 5 cm ³ .	11	7	+ 29	11	11	+ 276

Ces résultats ont été mesurés 10 mn après l'injection.

Ce tableau montre l'action inhibitrice partielle sur le temps de lyse de l'héparine seule. Il apparaît que l'association : héparine, nicotinate de sodium, chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine, ne donne pas sur plaque un raccourcissement du temps de lyse aussi important que la même association sans héparine. Par contre, la présence d'héparine dans l'association ne conduit à aucun résultat négatif car il a été observé 11 cas positifs sur 11 cas traités.

Les essais cliniques de l'association fibrinolytique ternaire selon l'invention ont été effectués sur une série de 3 malades. Le médicament a été administré par voie intraveineuse ou intra-artérielle, la composition des ampoules injectées étant la suivante :

Héparine : 10.000 UI;

Nicotinate de sodium : 20 mg;

Chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine : 15 mg;

Eau distillée Q.S. : 5 cm³.

Le premier malade traité par le médicament de l'invention sous sa forme d'association ternaire, ayant subi un cathétérisme cardiaque droit, souffrait d'une phlébite du membre supérieur au niveau de la dénudation.

Après 5 injections intra-veineuses en deux jours, on a observé la disparition de la phlébite. De plus, il a été constaté que la médication était bien supportée.

Un autre cas, ayant déjà eu un infarctus quelques années auparavant, souffrait d'une récurrence de thrombose coronarienne, avec observation sur l'électrocardiogramme d'une extension de lésion myocardique dans le territoire antérieur, et avec angor et température.

Après 2 injections intra-veineuses pendant un jour, puis une seule injection quotidienne durant quatre jours, il a été constaté une évolution favorable des signes coronariens, sans aucune apparition de signes

électriques de nécroses, et la médication a été bien supportée.

Le troisième malade soigné fut un diabétique souffrant d'ischémie entraînant une lésion postérieure avec bloc auriculoventriculaire passager, et étant sous traitement anticoagulant oral efficace, il fit au dixième jour du traitement une thrombose aiguë distale des artères du pied gauche avec d'importants troubles trophiques tels que pied noir, douleurs rebelles et phlyctènes hémorragiques, faisant envisager l'amputation.

Après deux injections intra-artérielles de l'association ternaire selon l'invention dans l'artère fémorale gauche pendant deux jours, puis une seule injection pendant deux autres jours, en même temps que la continuation du traitement oral, on a constaté une limitation très nette des troubles, le recul progressif de la gangrène évitant l'amputation. D'autre part, l'observation du poulx tibial postérieur était redevenue perceptible au deuxième jour. Au bout d'un mois, seuls les ongles des orteils sont tombés. Le traitement intra-artériel a été bien supporté par le malade.

La toxicité et la tolérance du nouveau médicament utilisé seul, ou sous forme d'association binaire ou ternaire selon l'invention, ont été étudiées et les résultats d'essais indiqués ci-après.

La toxicité du chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine a été recherchée sur différents animaux. La dose létale 50 % sur la souris, en injection intraveineuse est de 137 mg/kg; cette valeur est de 221 mg/kg en intra-péritonéale.

Sur le rat la DL 50, en injection intraveineuse, est de 83 mg/kg. Sur le lapin la dose tolérée, cinq jours de suite, est de 30 mg/kg.

La dose mortelle en perfusion veineuse lente sur le chien endormi est de 110 mg/kg. Le chien éveillé ayant reçu 15 mg/kg en intra-veineuse ne montre, sur l'électrocardiogramme en D₂, qu'une tachycardie transitoire.

Le médicament peut être administré par voie orale ou générale, par exemple par voie intraveineuse, intra-artérielle ou intra-musculaire dans les indications thérapeutiques suivantes : traitement des phlébites tant superficielles que profondes, des artérites avec menace de gangrène, des thromboses coronaires.

Le chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine peut être mélangé à des solutés isotoniques massifs salés ou glucosés pour la perfusion veineuse, la voie d'urgence restant la voie intraveineuse ou intra-artérielle.

Le nouveau médicament est formulé en comprimés, dragés, capsules ou sous tout autre forme ingérable, et en ampoules injectables.

Les titres des diverses prises unitaires peuvent

s'étaler selon la voie choisie de 10 à 300 mg pour une prise.

Il est donné ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, des formules de comprimés et d'ampoules injectables :

Comprimés :

Chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine.....	20 mg
Amidon.....	5 mg
Lactose.....	63 mg
Royalgine.....	6 mg
Fécule.....	5 mg
Talc.....	1 mg
pour 1 comprimé terminé à 100 mg.	

Ampoules injectables :

Chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine.....	10 mg
Eau distillée Q.S. pour.....	5 cm ³

pour une ampoule injectable en intra-veineuse, intra-artérielle, intra-musculaire ou sous-cutanée.

Les essais pharmacologiques de l'association du chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine et du nicotinate de sodium précédemment décrits, ont montré que cette association possède une activité fibrinolytique, vasodilatatrice et anti-inflammatoire, et que la durée de la fibrinolyse varie avec les doses de produits administrés.

Le médicament constitué par cette association binaire selon l'invention, peut être administré par voie orale ou par voie intraveineuse, intra-artérielle, intra-musculaire ou sous-cutanée : la voie d'urgence restant la voie intraveineuse ou intra-artérielle, dans les indications thérapeutiques suivantes : traitement des phlébites tant superficielles que profondes, des artérites avec menace de gangrène, des thromboses coronaires.

Le meilleur résultat est obtenu quand le médicament agit sur thrombus frais, avant organisation du caillot : la préparation jouant le rôle d'activateur du plasminogène circulant ou inclus dans les mailles de fibrine.

Le médicament est formulé en comprimés, dragées, capsules ou sous tout autre forme ingérable et en ampoules injectables.

Les titres des diverses prises unitaires peuvent s'étaler selon la voie d'administration choisie entre 20 et 600 mg pour le nicotinate de sodium et entre 10 et 300 mg pour le chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine.

Il est donné ci-après, à titre d'exemples non limitatifs des formules de comprimés et d'ampoules injectables :

Comprimés :

Chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine.....	20 mg
Nicotinate de sodium.....	50 mg
Amidon.....	5 mg
Royalgine.....	6 mg
Fécule.....	5 mg
Lactose.....	63 mg
Talc.....	1 mg

pour 1 comprimé terminé à 150 mg.

Ampoules injectables :*Exemple 1.*

Chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine.....	15 mg
Nicotinate de sodium.....	20 mg
Eau distillée Q.S. pour 5 cm ³ .	

Exemple 2.

Chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine.....	50 mg
Nicotinate de sodium.....	100 mg
Eau distillée Q.S. pour 5 cm ³ .	

Les essais pharmacologiques et cliniques précédemment décrits ont montré que le nouveau médicament constitué par l'association de chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine, nicotinate de sodium et héparine sous forme de sel de sodium, possède une intéressante activité fibrinolytique.

Les toxicités du chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine exprimées par les doses léthales 50 sont les suivantes : DL 50 I.V. souris : 137 mg/kg. DL 50, I.P. souris : 221 mg/kg. DL 50 I.V. rat : 83 mg/kg.

Les essais de tolérance globale du chien à l'association ternaire (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine-nicotinate de sodium-héparine ont montré que cet animal supporte très bien l'injection intraveineuse rapide de deux ampoules dont la composition est la suivante :

Héparine : 10.000 UI.

Nicotinate de sodium : 20 mg.

Chlorhydrate de (N-diéthyl amino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine : 15 mg.

Sur le lapin endormi à l'uréthane par voie I.P., on constate comme pour le chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine, seulement une brève hypotension après l'injection d'une ampoule ayant la composition précédente.

Il ressort des essais ci-dessus que le médicament est bien toléré sur l'animal y compris sur le chien éveillé à la dose injectée à l'homme.

L'association chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine-nicotinate de sodium-héparine est un médicament intéressant dans les indications thérapeutiques suivantes : traitement des manifestations de la

maladie thrombo-embolique dans le domaine médical, chirurgical et obstétrical, des athéromes, des infarctus du myocarde, des artérites des membres inférieurs (maladie de Burger) et des phlébites.

Les titres des diverses prises unitaires peuvent s'étaler entre les doses suivantes :

Héparine 2.000 à 15.000 UIK

Nicotinate de sodium entre 10 et 300 mg.

Chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine entre..... 10 et 100 mg

Il est donné ci-après à titre d'exemples non limitatifs des formules d'ampoules injectables :

Exemple 1.

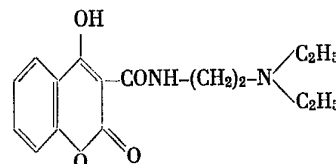
Héparine, sel de sodium.....	10.000 UI
Nicotinate de sodium.....	20 mg
Chlorhydrate de (N-diéthyl-amino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine.....	15 mg
Eau distillée.....q.s.	5 cm ³

Exemple 2.

Héparine, sel de sodium.....	10.000 UI
Nicotinate de sodium.....	100 mg
Chlorhydrate de (N-diéthyl-amino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine.....	50 mg
Eau distillée.....q.s.	5 cm ³

RÉSUMÉ

1° A titre de nouveau médicament utilisable notamment pour son activité fibrinolytique, la (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine de formule :



à l'état libre, ou sous forme de sel d'un acide acceptable en thérapeutique, de préférence le chlorhydrate de (N-diéthylamino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine.

2° A titre de nouveau médicament utilisable notamment pour son activité fibrinolytique, l'association de la (N-diéthyl-amino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine, à l'état libre ou sous forme de sel d'un acide acceptable en thérapeutique, à l'exception de l'acide nicotinique, de préférence sous forme de chlorhydrate, avec un nicotinate d'une base minérale acceptable en thérapeutique.

3° A titre de nouveau médicament utilisable notamment pour son activité fibrinolytique, l'association de la (N-diéthyl-amino éthyl) carboxamide-3 hydroxy-4 coumarine, à l'état libre, ou sous forme

de sel d'un acide acceptable en thérapeutique, à l'exception de l'acide nicotinique, de préférence sous forme de chlorhydrate, et d'un nicotinate

d'une base minérale acceptable en thérapeutique avec l'héparine de préférence sous forme de son sel de sodium.

Société anonyme dite : LIPHA,
LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— *Brevet américain n° 2.683.720.*