

83288

du 9 avril 1981

Titre délivré :



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: A. CHRISTIAENS S.A., 60 Rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles (1)
Belgique

représentée par Monsieur A. Zewan, ing.-conseil en propriété industrielle, (2)
4, place Winston-Churchill, B.P. 447, Luxembourg

dépose(nt) ce neuf avril 1900 quatre-vingt-et-un (3)
à 1500 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 :

"Compositions pharmaceutiques à base de dérivés de la 8-benzylthéophylline" (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de Bruxelles le 7 avril 1981

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. 2 planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 9 avril 1981
déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

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

(6) / déposée(s) en (7) /

le / (8)

au nom de / (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

4, place Winston-Churchill, Luxembourg (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 18 mois. (11)

Le 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 :

9 avril 1981

à 15⁰⁰ heures

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

4369/26109 DB/MT

Ajournement à 18 mois

LU 1743

M E M O I R E D E S C R I P T I F

déposé à l'appui d'une demande de

B R E V E T D ' I N V E N T I O N

au nom de la société dite:

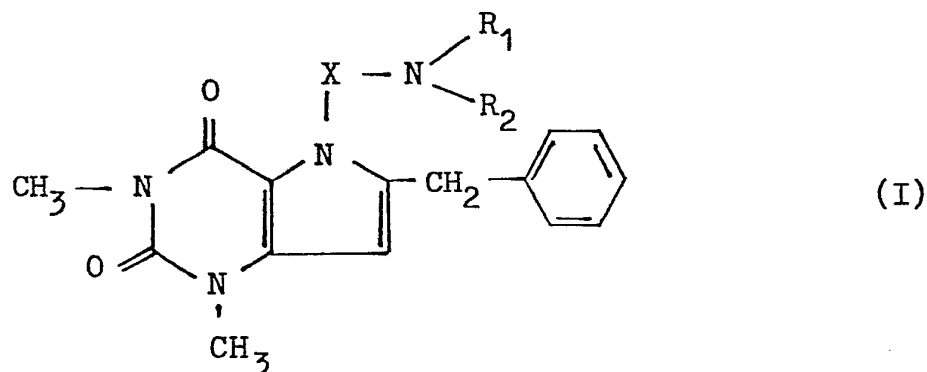
A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME

pour:

"Compositions pharmaceutiques à base de
dérivés de la 8-benzylthéophylline"

La présente invention est relative à de nouvelles compositions pharmaceutiques à base de dérivés de la 8-benzylthéophylline.

On connaît des dérivés de la 8-benzylthéophylline répondant à la formule générale suivante :



dans laquelle X désigne un groupe alcoylène, en particulier un groupe éthylène, tandis que R_1 et R_2 , qui peuvent être identiques ou différents, désignent de l'hydrogène ou un radical alcoyle éventuellement hydroxylé.

On connaît en particulier des composés de formule I, dans laquelle X désigne un groupe éthylène, tandis que :

- R_1 et R_2 désignent tous deux de l'hydrogène (composé C 155 : 7-aminoéthyl-8-benzyléthéophylline décrit dans l'exemple XVI du brevet belge n° 603.114) ;

- R_1 est de l'hydrogène et R_2 désigne un groupe éthyle (composé C 119 : 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline décrit dans l'exemple II du brevet belge n° 603.114) ;

- R₁ désigne de l'hydrogène et R₂ désigne un groupe hydroxyéthyle (composé C 85 : 7-hydroxyéthyl-aminoéthyl-8-benzothéophylline décrit dans l'exemple I du brevet belge n° 602.888) ;

- R₁ désigne un groupe éthyle et R₂ désigne un groupe hydroxyéthyle (composé C 38 ; bamifylline ou 7-(N-éthyl-N-hydroxyéthylamino-éthyl)-8-benzothéophylline décrit dans l'exemple IV du brevet belge n° 602.888).

Ces composés connus, utilisés sous forme d'un sel d'addition avec un acide, notamment sous forme de chlorhydrate, possèdent de précieuses propriétés pharmacologiques et peuvent ainsi être utilisés comme médicaments.

Ils possèdent notamment les propriétés pharmacologiques suivantes :

1. Action stimulatrice sur le système nerveux central et, en particulier, sur le système respiratoire et sur le système vaso-moteur.
2. Action spasmolytique sur la musculature lisse, en particulier la musculature des vaisseaux sanguins, des bronches, du système biliaire, des intestins et des urethères.
3. Action inotropique positive sur le coeur.

Dans ces conditions, les composés en question peuvent être utilisés pour combattre des affections, telles que le collapsus du système circulatoire, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, les

dépressions respiratoires, l'asthme, diverses maladies pulmonaires, les spasmes du système biliaire, du système urinaire et des vaisseaux cérébraux.

Des essais ont révélé que trois dérivés particuliers de la 8-benzylthéophylline, à savoir la 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline (composé C 155), la 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline (composé C 119) et la 7-hydroxyéthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline (composé C 85) constituent des métabolites de la bamifylline ou 7-(N-éthyl-N-hydroxyéthylaminoéthyl)-8-benzothéophylline.

Or, on a découvert à présent, de manière surprenante, que l'emploi simultané de 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline (composé C 155) et de 7-éthylaminoéthyl-8-benzothéophylline (composé C 119) produit un effet de synergie par rapport à l'emploi de la bamifylline et de ses métabolites (C 155, C 119 et C 85) isolés.

Cet effet de synergie résulte de l'étude de l'effet relaxant éventuel exercé sur le muscle de la trachée isolée de cobaye par les trois métabolites précités et d'associations de ces métabolites (C 119 - C 155 ; C 85 - C 119 et C 85 - C 155).

Les essais ont été effectués par le procédé suivant :

Des cobayes mâles pesant de 240 g à 350 g ont été anesthésiés à l'uréthane (1,15 g/kg). Leurs trachées ont été prélevées et découpées en spirale. Les préparations ont été soumises à une tension initiale de 1 g dans une solution de Tyrode à 37° et dans laquelle un courant d'oxygène s'écoulait bulle à bulle ; après une période d'équilibration de 60 minutes, la préparation était stable et la réponse aux différents agents spasmogènes et à leurs inhibiteurs a été étudiée.

Les différences de tension ont été mesurées dans des conditions isométriques avec une jauge de contrainte E et M Instrument, raccordée à une électronique et un enregistreur physiographe 6 E et M Instrument.

Le bain dans lequel baignait le fragment de trachée représentait environ 10 ml, sa composition était la suivante (nM) : NaCl : 139,2 ; HCL : 1,7 ; CaCl₂ : 1,8 ; MgCl₂ : 0,49 ; NaHCO₃ : 11,9 ; Na₂HPO₄ : 0,4 ; glucose : 6,6.

Les trachées ont été contractées entre 80 et 90 % de leur contraction maximale par l'adjonction dans le bain de 20 µg de chlorhydrate d'acétylcholine.

La contraction dura spontanément plusieurs dizaines de minutes et ne put être levée que par le rinçage de l'organe ou par l'adjonction de substances bronchodilatatrices.

La figure 1 des dessins ci-annexés montre, sur l'axe vertical, le pourcentage de relaxation de la trachée isolée de cobaye, en fonction de concentrations croissantes d'antagonistes (Bamifylline, composés C 85, C 119 et C 155). Les contractions ont toujours été obtenues pour la même dose d'acétylcholine. Les différents points expérimentaux représentent la moyenne d'au moins 5 expériences ($\pm$ une déviation standard). L'ordre de passage a été déterminé de façon aléatoire.

La figure 1 montre :

a) que la bamifylline a une nette action relaxante sur le muscle lisse de la trachée isolée de cobaye (dose efficace 50 : $2,6 \times 10^{-4}$ M). Cette action myo-relaxante de la bamifylline est supérieure à celle de la théophylline (DE_{50} : $7,5 \times 10^{-4}$ M),

b) que le composé C 119 semble extrêmement actif, puisque dans les mêmes conditions, il a un pouvoir relaxant légèrement supérieur, mais non significativement différent à la bamifylline. La dose efficace 50 du composé C 119 est de $2,4 \times 10^{-4}$ M,

c) que les deux autres composés, à savoir les composés C 155 (DE_{50} : $4,0 \times 10^{-4}$ M) et C 85 (DE_{50} : $6,4 \times 10^{-4}$ M) sont également actifs, mais

moins actifs que la bamifylline ou que le C 119 seul. En revanche, ils semblent individuellement, sur ces tests, plus actifs que la théophylline.

La figure 2 des dessins ci-annexés représente, selon les mêmes normes que la figure 1, le pourcentage de relaxation obtenu avec des mélanges équimolaires des différents composés. Cette figure 2 révèle :

a) que l'association des métabolites C 119 et C 155 est la plus efficace ($DE_{50} : 2 \times 10^{-4}$ M), cette association étant nettement plus efficace que le composé C 155 seul ou la bamifylline complète,

b) les deux autres associations C 85 + C 119 ($DE_{50} : 2,5 \times 10^{-4}$ M) et C 85 + C 155 ($DE_{50} : 6 \times 10^{-4}$ M) sont également myo-relaxantes sur le muscle lisse isolé trachéal de cobaye, puisque leur efficacité se situe aux environs de celle de la bamifylline administrée comme un tout.

Le tableau suivant résume les résultats des essais comparatifs susdécrits.

TABLEAU

Dérivés de 8-benzylthéophylline	DE_{50}
composé C 119	$2,4 \times 10^{-4}$ M
composé C 155	4×10^{-4} M
composé C 85	$6,4 \times 10^{-4}$ M
bamifylline	$2,6 \times 10^{-4}$ M
théophylline	$7,5 \times 10^{-4}$ M
association C119 et C85	$2,5 \times 10^{-4}$ M
association C119 et C155	2×10^{-4} M

Ce tableau révèle que deux des métabolites de la bamifylline, à savoir les composés C 85 et C 155 isolés sont nettement moins actifs que la bamifylline, tandis que le troisième métabolite de la bamifylline, à savoir le composé C 119, est très légèrement plus actif que la bamifylline, cette différence n'étant cependant pas significative.

Par contre, alors que l'association des métabolites C 119 et C 85 a une activité quasiment égale à celle de la bamifylline, l'association des métabolites C 119 et C 155 est nettement et significativement supérieure à celle de la bamifylline, puisque, à une dose équimolaire, la DE_{50} est très nettement inférieure à celle de chaque métabolite isolément et à celle de la bamifylline.

La présente invention concerne donc une composition pharmaceutique contenant, comme ingrédients actifs, de la 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline, et de la 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline, avantageusement sous forme d'un sel d'addition, tel que le chlorhydrate, ainsi qu'un véhicule thérapeutiquement acceptable.

Dans les compositions pharmaceutiques suivant la présente invention, les ingrédients actifs, à savoir la 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline (C 119) et la 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline (C 155), peuvent être utilisés dans des proportions variant d'environ 1:1 à environ 1:4 en poids.

Les nouvelles compositions pharmaceutiques suivant la présente invention conviennent, en général, pour être administrées par la voie perorale ou par la voie parentérale. Pour l'administration par la voie buccale, on utilise, par exemple, des tablettes, dans lesquelles les composés actifs sont mélangés à un support ou véhicule pharmaceutique solide. D'autres préparations buccales possibles sont les capsules, ainsi que les préparations liquides, dans lesquelles les composés actifs sont dissous ou mis en suspension dans une base liquide appropriée. Quant aux solutions injectables, elles peuvent être constituées dans de l'eau apyrogène stérile. La dissolution ou la mise en suspension des composés actifs peut être favorisée par l'emploi d'un agent de dissolution ou de suspension, tel que le "Tween" ou le propylène glycol. Il est également possible d'administrer les composés par la voie rectale, en incorporant ces composés dans une base pour suppositoires, par exemple dans du beurre de cacao.

Les exemples suivants illustrent des compositions suivant l'invention.

Exemple 1

Noyau	Dragées
- 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline	150 mg
- 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline	150 mg
- excipients (sucre, amidon, polyvidone, talc, stéarate de magnésium, tartrazine)	

- Enrobage (laque de sandaracue, huile de ricin, talc, gomme arabique, p-hydroxybenzoate de méthyle, amidon, oxyde de titane, tartrazine).

Exemple 2 Comprimés

- 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline 150 mg
- 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline 150 mg
- excipients (lactose, amidon de riz, amidon de pomme de terre, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale).

Exemple 3 Capsules

- 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline 150 mg
- 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline 150 mg
- excipients (huile de silicone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline).

Exemple 4 Ampoule-Solution pour injection

- 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline 150 mg
- 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline 150 mg
- triéthylène glycol
- éthanol

à diluer au moment de l'usage avec 4 ml d'eau distillée.

Exemple 5 Suppositoire

- 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline 250 mg
 - 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline 250 mg
- masse pour suppositoire.

Les compositions pharmaceutiques suivant la présente invention peuvent être utilisées par la voie buccale à raison de trois comprimés, dragées ou capsules, par jour, chaque unité pouvant contenir de 100 à 200 mg de chacun des deux ingrédients actifs.

Lorsqu'elles sont administrées par la voie

parentérale, les compositions pharmaceutiques suivant l'invention peuvent être injectées à raison de 1 à 2 ampoules par jour.

Les compositions pharmaceutiques suivant l'invention peuvent également être employées sous forme de suppositoires à raison de 1 à 2 suppositoires le matin et/ou le soir.

REVENDEICATIONS

1.- Compositions pharmaceutiques à base de dérivés de la 8-benzylthéophylline, caractérisées en ce qu'elles contiennent, comme ingrédients actifs, de la 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline et de la 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline, ainsi qu'un excipient pharmaceutiquement acceptable.

2.- Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédients actifs de la 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline et de la 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline dans une proportion pondérale comprise entre environ 1:1 et environ 1:4.

3.- Compositions pharmaceutiques suivant l'une ou l'autre des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elles contiennent de 200 à 500 mg, par unité posologique, d'un mélange de 7-éthylaminoéthyl-8-benzylthéophylline et de 7-aminoéthyl-8-benzylthéophylline.

4.- Compositions pharmaceutiques suivant l'une ou l'autre des revendications précédentes, sous forme de produit administrable par la voie buccale, par la voie parentérale, ou par la voie rectale.

Figure 1 -

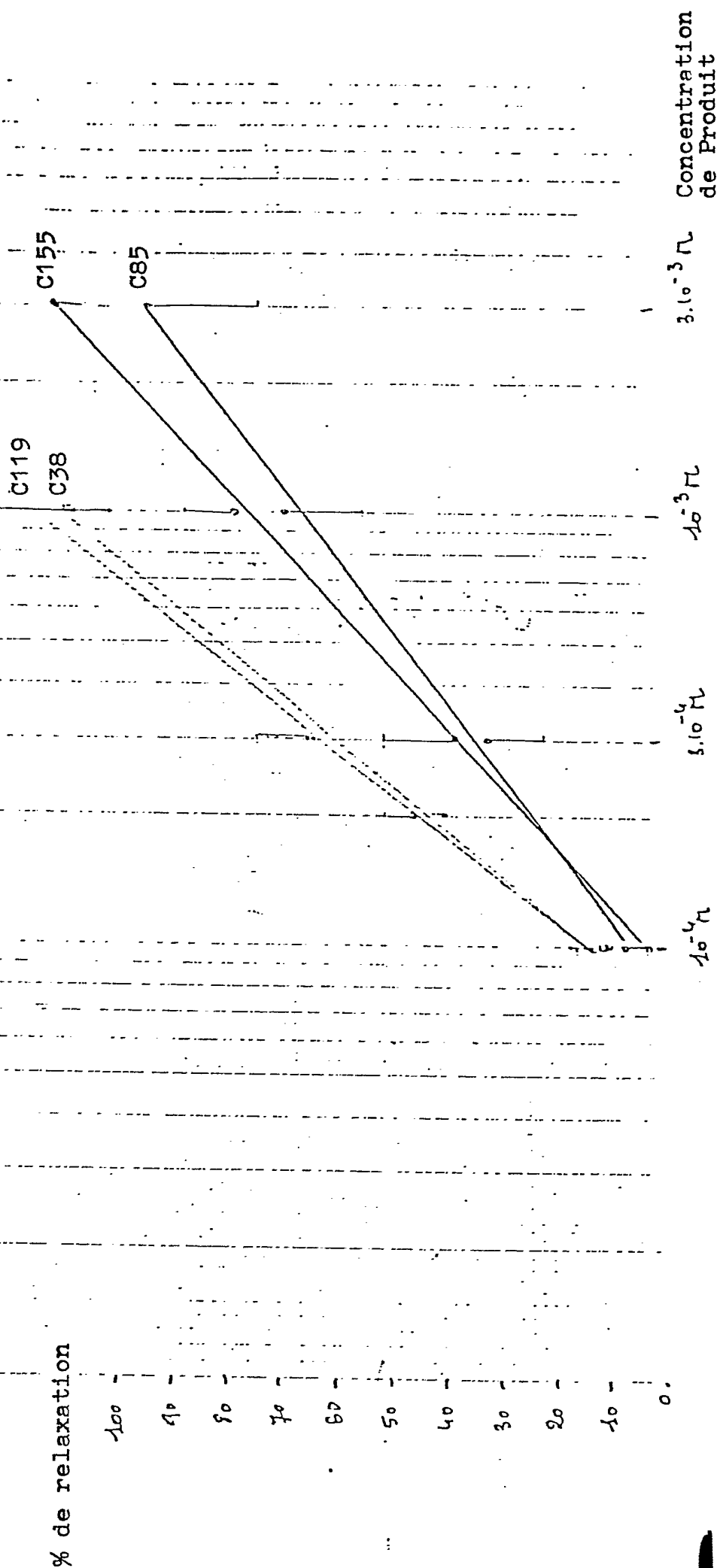


Figure 2

