

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 79 15363**

(54)

Procédé de préparation de solutions aqueuses stables d'alloxane et solutions en résultant.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 61 K 31/505, 31/70.

(22)

Date de dépôt..... 15 juin 1979, à 14 h 10 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 2 du 9-1-1981.

(71)

Déposant : GRIFFON Henri, résidant en France.

(72)

Invention de :

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Pierre Loyer,  
18, rue de Mogador, 75009 Paris.

La présente invention concerne un procédé de préparation d'une solution aqueuse d'alloxane stable.

On sait en effet, que l'alloxane qui se présente en poudre sous forme anhydre, monohydratée ou tétrahydratée, est facilement soluble dans l'eau. Mais l'alloxane est un réducteur très oxydable et ses solutions sont très fragiles et s'altèrent à l'air, à la lumière et à toute augmentation de température. Il est donc extrêmement difficile de les conserver correctement.

L'objet de l'invention est de fournir des solutions aqueuses d'alloxane stables, susceptibles d'être manipulées et conservées sans altération. Cet objet de l'invention est utile en soi pour la progression des techniques de préparation et de conservation des produits chimiques. Il trouve en outre, une application particulièrement intéressante dans la préparation des solutions d'alloxane destinées à l'usage thérapeutique.

On sait en effet que l'alloxane est utilisé avec succès dans la lutte contre le cancer d'après les principes du docteur Pierre Grobon, créateur de l'alloxanothérapie anticancéreuse.

L'administration de l'alloxane se fait exclusivement par voie intramusculaire, de sorte que le médicament doit se présenter sous forme d'ampoules injectables.

Jusqu'à présent, la réalisation de ces ampoules se faisait par préparation de doses fractionnées d'alloxane en solution, lyophilisation et introduction de la poudre ainsi obtenue dans une ampoule que l'on fermait sous atmosphère d'azote pour chasser l'air. Au moment de l'administration, on réalisait un mélange extemporané de la poudre et de quelques millilitres de sérum physiologique. Ce procédé de préparation était particulièrement onéreux et ne donnait pas toute satisfaction, puisque le résidu sec préparé dans ces conditions présentait souvent une coloration rose, témoin de l'existence d'une altération de l'alloxane.

Le nouveau procédé, selon l'invention, permet d'éliminer ces inconvénients et met à la disposition du médecin une solution stable d'alloxane directement injectable et susceptible d'être conservée.

Le procédé de préparation selon la présente invention est caractérisé en ce que l'on prépare une solution d'alloxane dans l'eau et que l'on ajoute, à la quantité en poids d'alloxane pur présente dans la solution, un sucre réducteur dans une quantité en poids de 8 à 80 fois plus grande que ladite quantité d'alloxane.

Le sucre réducteur peut être du glucose, du lactose et préférentiellement du lévulose qui est notamment le plus soluble des trois sucres. On met ainsi à profit le fait que, l'alloxane étant un réducteur, très oxydable même par l'oxygène de l'air, son potentiel réducteur est augmenté si on additionne le milieu d'un réducteur ; et partant la protection du produit en est d'autant augmentée. S'agissant d'un domaine d'utilisation thérapeutique, il a été trouvé particulièrement avantageux d'utiliser comme réducteurs adjuvants, des sucres réducteurs, notamment ceux précités, qui sont des substances biologiques, d'une innocuité évidente.

On peut mettre en évidence l'action protectrice du sucre réducteur en effectuant ce test suivant :

Lorsque l'on ajoute de l'ammoniaque à la solution mixte d'alloxane et de sucre réducteur ainsi préparée, cette dernière reste incolore. Ceci prouve que l'alloxane reste stable et se trouve protégé contre toute altération. En effet, l'addition d'ammoniaque à une solution d'alloxane simple entraîne l'apparition d'une couleur rose, témoin de la dégradation de l'alloxane par l'air et les conditions ambiantes.

Dans le cas particulier de la préparation d'ampoules de solutions d'alloxane pour l'administration thérapeutique, le procédé selon l'invention est le suivant :

On introduit dans du sérum physiologique une quantité prédéterminée d'alloxane et on ajoute une quantité de 8 à 25 fois plus grande d'un sucre réducteur, on introduit dans une ampoule de 5 ml, puis on réalise la fermeture de l'ampoule et sa stérilisation par tyndallisation à 60 - 70°C.

La stérilisation directe par autoclave à 120°C entraîne le jaunissement de la solution contenue dans l'ampoule, ce qui dénote une altération à cette température élevée malgré la présence du sucre protecteur.

On choisit avantageusement une quantité de sucre réducteur égale à environ 15 fois la quantité d'alloxane anhydre introduite dans la solution.

Les exemples suivants ont pour but d'illustrer la présente préparation d'ampoules injectables sans pour autant limiter l'invention.

1) - On réalise une solution d'alloxane en introduisant par millilitre de sérum physiologique :

- 10 mg d'alloxane pur anhydre ou bien 12,27 mg d'alloxane

monohydraté ou bien 15,07 mg d'alloxane tétrahydraté,

- 150 mg de lévulose.

Si besoin est, on filtre la solution, puis on remplit une ampoule de 5 ml avec 4,5 à 4,6 ml du soluté ainsi préparé, on la scelle au chalumeau et la stérilise par tyndallisation à 60 - 70°C. Une telle ampoule permet d'y puiser à l'aide d'une seringue à injection montée d'une aiguille appropriée aux injections intramusculaire 4 ml. de solution contenant 40 mg d'alloxane qui est la dose optimum unitaire d'utilisation de ce produit.

On peut augmenter la quantité de lévulose mais ne pas dépasser 250 mg par millilitre car on risque un phénomène de charbonnage du sucre au moment de la fermeture de l'ampoule.

2) - On réalise une solution d'alloxane en introduisant par millilitre de sérum physiologique :

- 10 mg d'alloxane pur,
- 200 mg de glucose.

On filtre et on conditionne en ampoules stériles comme dans l'exemple précédent.

3) - On réalise une solution d'alloxane en introduisant par millilitre de sérum physiologique :

- 10 mg d'alloxane pur,
- 250 mg de lactose.

On peut conditionner en ampoules stériles si désiré, comme dans les exemples précédents.

Les ampoules ainsi préparées se conservent parfaitement bien et l'addition d'ammoniaque au soluté laisse la solution incolore, ce qui montre l'excellente stabilité de l'alloxane.

En cas de conservation de très longue durée, il est conseillé de les maintenir à l'obscurité et à basse température par mesure de prudence usuelle.

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

1.- Procédé de préparation de solutions aqueuses d'al-  
loxane stables, caractérisé en ce que l'on ajoute à la quantité  
en poids d'alloxane pur présente dans la solution, un sucre réduc-  
teur dans une quantité en poids de 8 à 80 fois plus grande que  
5 ladite quantité d'alloxane.

2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce  
que le sucre réducteur est du lévulose.

3.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce  
que le sucre réducteur est du glucose.

10 4.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce  
que le sucre réducteur est du lactose.

5.- Procédé de préparation de solutions aqueuses d'al-  
loxane stables injectables conditionnées en ampoules stériles,  
caractérisé en ce qu'on introduit dans du sérum physiologique une  
15 quantité prédéterminée d'alloxane et qu'on ajoute une quantité  
de 8 à 25 fois plus grande d'un sucre réducteur, on filtre, on  
introduit dans une ampoule de 5 ml qu'on scelle au chalumeau et  
stérilise par tyndallisation à 60 - 70°C.

20 6.- Procédé de préparation de solutions aqueuses d'al-  
loxane stables injectables selon la revendication 5, caractérisé  
en ce qu'on ajoute 150 mg de lévulose par ml. de sérum physiologi-  
que contenant déjà 40 mg d'alloxane pur par ml.