

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

—  
PARIS  
—

⑪ N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 473 884**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

**N° 81 00950**

---

⑤4 Associations d'une halogéno-propriophénone et d'une diazépine, médicaments tranquillisants contenant de telles associations, et leur préparation.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 61 K 31/53, 31/135.

②2 Date de dépôt..... 20 janvier 1981.

③3 ③2 ③1 Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 21 janvier 1980, n° 80 01910.*

④1 Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 30 du 24-7-1981.

---

⑦1 Déposant : Société dite : THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

⑦2 Invention de : Anthony Wilson Peck.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Cabinet Armengaud Jeune, Casanova, Akerman, Lepeudry,  
23, bd de Strasbourg, 75010 Paris.

La présente invention concerne des associations d'une m-halo-α-t-butylaminopropiophénone ou d'un sel d'addition d'acide pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptable d'une telle substance, avec un  
5 tranquillisant du type des benzodiazépines, des formules pharmaceutiques comprenant ces associations, la préparation de ces associations et formules et leur emploi en médecine humaine.

La m-chloro-α-t-butylaminopropiophénone, la m-fluoro-α-t-butylaminopropiophénone et leurs  
10 sels d'addition d'acides pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptables sont connus pour avoir des effets antidépresseurs lorsqu'ils sont essayés suivant les techniques normales (voir par exemple le brevet britannique N° 1 340 032).  
15

On sait aussi qu'un certain nombre de composés du type des benzodiazépines ont été proposés en médecine humaine comme tranquillisants (anxiolytiques) pour le traitement, entre autres, de l'anxiété, et qu'à  
20 un degré variable ils ont trouvé un accueil clinique favorable. Certaines de ces substances entraînent toutefois une somnolence et des altérations fonctionnelles, effets secondaires qui sont souvent gênants en limitant les potentialités du receveur (voir par exemple l'ouvrage intitulé "The pharmacological Basis of Therapeutics",  
25 Goodman L.S. and Gilman A. eds., Macmilan Publishing Co., Inc., 5ème édition (1975), pages 187 à 193, et Martindal : The Extra Pharmacopoeia Wade A. ed., The pharmaceutical Press, 27ème édition (1977), pages 1515 à 1570). Les  
30 tranquillisants benzodiazépiniques induisant un état de somnolence comprennent les suivants :

7-bromo-1,3-dihydro-5-(2-pyridinyl)-2H-1,4-benzodiazépine-2-one (bromazépam) ;

7-chloro-N-méthyl-5-phényl-3H-1,4-benzodiazépine-  
35 2-amine 4-oxyde (chlordiazépoxyde) et ses sels ;

acide 7-chloro-2,3-dihydro-2,2-dihydroxy-5-phényl-1H-1,4-benzodiazépine-3-carboxylique (clorazépate) et ses sels ;

5 7-chloro-1,3-dihydro-1-méthyl-5-phényl-2H-1,4-benzodiazépine-2-one (diazépam) ;

7-chloro-5-(o-chlorophényl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazépine-2-one (lorazépam) ;

7-chloro-2,3-dihydro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,4-benzodiazépine (médazépam) et ses sels ;

10 7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phényl-2H-1,4-benzodiazépine-2-one (oxazépam) ; et

7-chloro-1-(cyclopropylméthyl)-1,3-dihydro-5-phényl-2H-1,4-benzodiazépine-2-one (prazépam).

La présente Demanderesse a trouvé que  
 15 l'altération fonctionnelle et la somnolence chez l'homme, qui suivent l'administration d'un tranquillisant benzodiazépinique provoquant un état de somnolence, peuvent être empêchées par l'administration concomitante d'un composé  
 choisi parmi la m-chloro-Δ-t-butylaminopropiophénone, la  
 20 m-fluoro-Δ-t-butylamino-propriophénone et leurs sels d'addition d'acides pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptables. Des indications appropriées pour l'administration de ces deux agents de cette manière comprennent :  
 (a) le traitement chez l'homme d'un état à la fois d'an-  
 25 goisse et de dépression, en particulier dans les cas où une altération fonctionnelle ou une somnolence sont gênantes, et  
 (b) le traitement de l'angoisse chez l'homme dans le cas où une altération fonctionnelle où une somnolence  
 30 sont également gênantes.

La propiophénone et la benzodiazépine peuvent être données à l'homme par toute voie appropriée mais de préférence par la voie orale ou parentérale (hypodermique, intradermique, intramusculaire ou intra-  
 35 veineuse), et il est souhaitable de choisir la même voie pour les deux substances.

Les doses respectives de la propiophé-  
none et de la benzodiazépine dépendent de plusieurs fac-  
teurs tels que l'idiosyncrasie du receveur, la nature  
précise et la gravité de l'état à traiter et la voie  
5 d'administration, et elles restent à la discrétion du  
médecin traitant.

Une dose de la propiophénone est effi-  
cace pour éviter l'altération fonctionnelle et la somno-  
lence induites par la diazépine sera généralement de  
10 15 à 600 mg et plus souvent de 20 à 450 mg, quotidienne-  
ment. La dose voulue est de préférence donnée en deux à qua-  
tre sous-doses qui sont administrées à des intervalles de  
temps appropriés au cours de la journée ; par exemple,  
dans le cas de trois sous-doses, chacune sera générale-  
15 ment de 5 à 200 mg et plus souvent de 5 à 150 mg. Pour  
l'homme adulte, une dose quotidienne convenable sera  
ordinairement de 60 à 600 mg et plus souvent de 75 à 450 mg ,  
et si elle est administrée en trois sous-doses, chacune  
sera généralement de 20 à 200 mg et plus souvent de 25  
20 à 150 mg. Pour des enfants, une dose quotidienne conve-  
nable sera ordinairement de l'ordre de 25 à 50 % de la do-  
se pour adultes, c'est-à-dire en général de 15 à 300 mg  
et plus souvent de 20 à 225 mg, et si elle est donnée  
en trois sous-doses, chacune de celles-ci sera en général  
25 de 5 à 100 mg et plus souvent de 5 à 75 mg.

Si la propiophénone est administrée par la  
voie orale, une dose quotidienne efficace sera en général  
de 60 à 600 mg, avantageusement donnée en trois sous-doses  
de 20 à 200 mg chacune, et plus souvent de 75 à 450 mg en  
30 trois sous-doses de 25 à 150 mg. Pour l'homme adulte, la  
dose quotidienne par la voie orale sera ordinairement de  
225 à 600 mg, avantageusement donnée en trois sous-doses  
de 75 à 200 mg chacune, et plus souvent de 300 à 450 mg,  
avantageusement en trois sous-doses de 100 à 150 mg cha-  
35 cune. Pour des enfants, la dose quotidienne par la voie  
orale sera ordinairement de 60 à 300 mg, avantageusement

donnée en trois sous-doses de 20 à 100 mg, et plus souvent de 75 à 225 mg, avantageusement en trois sous-doses de 25 à 75 mg chacune.

Si la propiophénone est administrée par la  
5 voie parentérale (hypodermique, intradermique, intramusculaire ou intraveineuse), la dose quotidienne efficace sera ordinairement de 15 à 375 mg, avantageusement donnée en trois sous-doses de 5 à 125 mg chacune, et plus souvent de 20 à 300 mg, avantageusement en trois sous-doses de 5 à  
10 100 mg. Pour l'homme adulte, la dose quotidienne par la voie parentérale sera ordinairement de 60 à 375 mg, avantageusement en trois sous-doses de 20 à 125 mg chacune, et plus souvent de 75 à 300 mg, avantageusement en trois sous doses de 25 à 100 mg. Pour des enfants, la dose  
15 quotidienne par la voie parentérale sera en général de 15 à 180 mg, avantageusement en trois sous-doses de 5 à 60 mg chacune, et plus souvent de 20 à 150 mg, avantageusement en trois sous-doses de 5 à 50 mg.

Les doses et sous-doses antidépressives  
20 quotidiennes de la propiophénone se situent en général dans les limites que l'on vient d'indiquer comme "plus souvent" efficaces pour empêcher les altérations fonctionnelles et la somnolence.

On pourra trouver dans la littérature  
25 une information complète sur les doses et les régimes d'administration des benzodiazépines, par exemple dans "ABPI Data Sheet Compendium" 1979-80 publié par Pharmind Publications Limited, et "Physicians' Desk Reference", 33ème édition (1979), publication de la Medical Economics  
30 Company.

La propiophénone et la benzodiazépine  
peuvent être administrées séparément, à l'état des substances chimiques pures ou en formules pharmaceutiques, mais il est plus commode et par conséquent souhaitable  
35 de les donner en une association. Les deux composés seront de préférence présentés en une formule associée

comprenant (1) un composé choisi parmi la m-chloro-λ-t-butylaminopropiophénone, la m-fluoro-λ-t-butylaminopropiophénone et leurs sels d'addition d'acides pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptables, et (2) un tranquillisant benzodiazépinique provoquant un état de somnolence, avec un ou plusieurs véhicules acceptables et si l'on veut d'autres agents thérapeutiques. Les véhicules doivent être "acceptables", terme signifiant qu'ils doivent être compatibles avec les autres ingrédients de la formule et sans effet nocif pour le receveur.

Les formules comprennent celles qui sont propres à une administration par la voie orale ou parentérale (hypodermique, intradermique, intramusculaire ou intraveineuse), mais la voie d'administration la meilleure dépend par exemple de l'état du receveur. Les formules peuvent être avantageusement présentées en doses unitaires (unités de prise) et on peut les préparer par toutes les méthodes bien connues de la pharmacie galénique, qui comprennent l'association de la propiophénone et de la benzodiazépine (c'est-à-dire des ingrédients actifs) avec le véhicule constitué d'un ou de plusieurs ingrédients auxiliaires. D'une manière générale, les formules sont préparées par mise en association homogène et intime des ingrédients actifs avec des véhicules liquides ou des véhicules solides finement divisés ou les deux à la fois, puis, si cela est nécessaire, mise du mélange sous la forme de formule voulue.

Les formules selon la présente invention pour une administration orale peuvent être présentées en unités séparées telles que capsules, cachets ou comprimés, chacune contenant une quantité déterminée de chaque ingrédient actif ; ou bien sous forme de poudres ou granules ; en solution ou en suspension dans un liquide aqueux ou non aqueux ; ou encore en émulsion liquide huile-dans-l'eau ou eau-dans-huile. Les ingrédients actifs peuvent aussi être présentés sous forme de bols ou grosses pilules, électuaires ou pâtes.

Les comprimés peuvent être formés par compression ou moulage, éventuellement avec un ou plusieurs ingrédients auxiliaires. On peut les préparer en comprimant dans une machine appropriée les ingrédients actifs, par exemple sous forme de poudres ou de granules, le cas échéant mélangés avec un liant, un lubrifiant, un diluant inerte, un agent surfactif ou dispersant, ou bien en moulant dans une machine appropriée un mélange des composés pulvérulents humidifié par un diluant liquide inerte. Les comprimés peuvent être facultativement enrobés ou entaillés, et ils peuvent être formulés de manière à libérer lentement ou d'une manière réglée les ingrédients actifs qu'ils contiennent.

Les formules pour l'administration parentérale comprennent des solutions injectables stériles, aqueuses ou non aqueuses, pouvant contenir des anti-oxydants, des tampons, des bactériostatiques et des solutés rendant la formule isotonique avec le sang du receveur, ainsi que des suspensions stériles, aqueuses ou non aqueuses, qui peuvent comprendre des agents de mise en suspension et des agents épaississants. Ces formules peuvent être présentées en unités de prise ou dans des récipients à plusieurs doses, par exemple en ampoules scellées ou en flacons, et elles peuvent être conservées à l'état lyophilisé, ne nécessitant ensuite que l'addition du véhicule liquide stérile, par exemple d'eau pour injections, aussitôt avant l'emploi. Avec des poudres, granules ou comprimés stériles du type que l'on vient d'indiquer, on peut préparer des solutions ou des suspensions injectables extemporanées.

Naturellement, en plus des ingrédients qui ont été spécifiquement indiqués ci-dessus, les formules selon l'invention peuvent comprendre d'autres agents usuels pour le type de formule considéré, par exemple des parfums pour une formule donnée par la voie orale.

Les formules en unités de prise préférées sont celles contenant une dose ou une sous-dose quotidienne de chacun des deux ingrédients actifs, ou une fraction appropriée.

- 5 En ce qui concerne la propiophénone, des quantités convenant pour une présentation en doses unitaires (unités de prise) comprennent les suivantes :
- (a) pour l'administration orale : 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg et 150 mg ;
- 10 (b) pour l'administration parentérale : 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg.

En ce qui concerne la benzodiazépine, des quantités convenant pour une présentation en unités de prise comprennent les suivantes :

- 15 (a) pour l'administration orale :
- chlordiazépoxyde et ses sels : 5 mg, 10 mg et 25 mg ;  
clorazébate et ses sels : 3,75 mg, 7,5 mg, 11,25 mg, 15 mg et 22,5 mg ;  
diazépam : 2 mg, 5 mg et 10 mg ;
- 20 lorazépam : 0,5 mg, 1 mg et 2 mg ;  
médazépam et ses sels : 5 mg et 10 mg ;  
oxazépam : 10 mg, 15 mg et 30 mg ; et  
prazépam : 10 mg ;
- (b) pour l'administration parentérale :
- 25 chlodianzépoxyde et ses sels : 100 mg ;  
diazépam : 10 mg et 20 mg ; et  
lorazépam : 4 mg.

Naturellement, si la benzodiazépine est donnée sous la forme d'un sel, celui-ci doit être acceptable du point de vue pharmacologique et pharmaceutique.

La propiophénone sera de préférence choisie parmi la m-chloro-o-t-butylaminopropiophénone et des sels d'addition d'acides de cette substance pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptables, et ce sera de préférence

35 un de ces sels, plus particulièrement le chlorhydrate.

La benzodiazépine est de préférence choisie parmi la 7-chloro-N-méthyl-5-phényl-3H-1,4-benzodiazépine-2-amine 4-oxyde (chlordiazépoxyde) et ses sels, en particulier le chlorhydrate, et la 7-chloro-1,3-dihydro-1-méthyl-5-phényl-2H-1,4-benzodiazépine-2-one (diazépam).

La description qui précède fait ressortir que cette invention peut comprendre toute nouvelle particularité ici décrite, à savoir principalement, mais non exclusivement, par exemple :

- 10 (a) une association comprenant (1) une quantité d'un tranquillisant benzodiazépinique provoquant un état de somnolence et (2) un composé choisi parmi la m-chloro- $\alpha$ -t-butylaminopropiophénone, la m-fluoro- $\alpha$ -t-butylaminopropiophénone et leurs sels d'addition d'acides pharmacologiquement de pharmaceutiquement acceptables dans une proportion empêchant l'état de somnolence provoqué par le médicament tranquillisant ;
- (b) une formule pharmaceutique comprenant les ingrédients (1) et (2) ci-dessus avec un véhicule acceptable compatible ;
- (c) une formule selon (b) dans laquelle la propiophénone est choisie parmi la m-chloro- $\alpha$ -t-butylaminopropiophénone et ses sels d'addition d'acides pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptables ;
- 25 (d) une formule selon (b) dans laquelle la propiophénone est un sel d'addition d'acide pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptable de la m-chloro- $\alpha$ -t-butylaminopropiophénone ;
- (e) une formule selon (b) dans laquelle la propiophénone est le chlorhydrate de m-chloro- $\alpha$ -t-butylaminopropiophénone ;
- 30 (f) une formule selon l'une quelconque des rubriques (b) à (e), dans laquelle le tranquillisant est choisi parmi le bromazépam ;
- 35 le chlordiazépoxyde et ses sels pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptables ;

- le clorazépate et ses sels pharmacologiquement  
et pharmaceutiquement acceptables ;  
le diazépam ;  
le lorazépam ;  
5 le médazépam et ses sels pharmacologiquement  
et pharmaceutiquement acceptables ;  
l'oxazépam ; et  
le prazépam ;  
(g) une formule selon l'une quelconque des rubriques (b)  
10 à (e), dans laquelle le tranquillisant est choisi parmi  
le chlordiazépoxyde et ses sels pharmacologiquement et  
pharmaceutiquement acceptables ;  
(h) une formule selon l'une quelconque des rubriques (b)  
à (e), dans laquelle le tranquillisant est le chlordiazé-  
15 poxyde ;  
(i) une formule selon l'une quelconque des rubriques (b)  
à (e), dans laquelle le tranquillisant est le chlorhydrate  
de chlordiazépoxyde ;  
(j) une formule selon l'une quelconque des rubriques (b)  
20 à (e) dans laquelle le tranquillisant est le diazépam ;  
(k) une formule selon l'une quelconque des rubriques (b)  
à (j) pour l'administration par la voie orale ;  
(l) une formule selon l'une quelconque des rubriques (b)  
à (j) pour l'administration par la voie parentérale ;  
25 (m) une association selon (a) ou une formule selon l'une  
quelconque des rubriques (b) à (l), dans laquelle la  
proportion de la propiophénone est suffisante pour exercer  
un effet antidépresseur ;  
(n) une formule selon l'une quelconque des rubriques (b)  
30 à (m) sous forme d'unités de prise (doses unitaires)  
comprenant la propiophénone et le tranquillisant en quan-  
tités non toxiques ;  
(o) une méthode de préparation d'une association ou d'une  
formule selon l'une quelconque des rubriques (a) à (n),  
35 consistant à mélanger les divers constituants et le cas  
échéant à donner au mélange la forme voulue ;

(p) un moyen pour empêcher l'altération fonctionnelle et l'état de somnolence à la suite de l'administration d'une quantité non toxique d'un tranquillisant benzodiazépinique provoquant un état de somnolence, moyen comprenant l'administration concomitante d'un composé choisi parmi la m-chloro-α-t-butylaminopropiophénone, la m-fluoro-α-t-butylaminopropiophénone et leurs sels d'addition d'acides pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptables, en une dose non toxique suffisante pour empêcher l'altération fonctionnelle et l'état de somnolence dus au tranquillisant ; et

(q) un moyen de traitement chez l'homme d'un état à la fois d'angoisse et de dépression, comprenant l'administration concomitante (1) d'une dose anxiolytique non toxique d'un tranquillisant benzodiazépinique provoquant un état de somnolence, et (2) d'une dose antidépressive non toxique d'un composé choisi parmi la m-chloro-α-t-butylaminopropiophénone, la m-fluoro-α-t-butylaminopropiophénone et leurs sels d'addition d'acides pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptables.

Les exemples qui suivent ne sont donnés que pour illustrés la présente invention, dont ils ne limitent aucunement la portée.

EXEMPLE 1 :

Administration à l'homme du chlorhydrate de m-chloro-α-t-butylamino-propio-phénone avec du diazépam.

(1) On a examiné séparément sur douze volontaires bien portants, suivant un protocole d'expériences croisées équilibré et en double aveugle, les effets de doses individuelles orales de

- (a) 100 mg du chlorhydrate de m-chloro-α-t-butylamino-propio-phénone,
- (b) 2,5 ou 5 mg de diazépam,
- (c) 100 mg du chlorhydrate (a) plus 2,5 ou 5 mg de diazépam, et
- (d) de lactose.

Les résultats sont analysés par analyse de variance, les valeurs de  $p < 0,05$  étant prises comme significatives.

- (2) Il se produit une diminution significative dans les signaux décelés dans l'essai de vigilance de Wilkinson (Prog. Clin. Psychol., 8, 28-43 (1968)) une à deux heures après les 5 mg de diazépam, et on observe une tendance semblable après 2,5 mg de diazépam, par rapport au lactose, mais après les 100 mg de la propiophénone, seuls ou avec les 5 mg de diazépam, le comportement ne diffère pas de celui observé avec le lactose.

Les calculs montrent que le diazépam réduit l'aptitude des sujets à distinguer entre signaux et bruit, plutôt que leur empressement à répondre.

- (3) Les effets subjectifs, déterminés au moyen d'échelles visuelles analogues, montrent que les sujets s'estiment eux-mêmes notablement plus assoupis, hébétés et en état d'onirisme aussi bien après les 2,5 mg que les 5 mg de diazépam, par rapport au lactose, mais après l'administration à la fois des 100 mg de propiophénone et des 2,5 ou des 5 mg de diazépam, les estimations ne diffèrent jamais, en aucune manière, d'avec le lactose.

Les effets subjectifs ont en grande partie disparu six heures après l'administration.

- (4) On conclut que le composé de propiophénone empêche l'altération fonctionnelle de l'état de somnolence que l'on observe après l'administration de diazépam.

EXEMPLE 2 :

Formules pharmaceutiques.

- Dans toutes les formules qui suivent, la substance appelée chlorhydrate de propiophénone est le chlorhydrate de la m-chloro-~~4~~-t-butylaminopropiophénone.

## (A) COMPRIMES

a) Chlorhydrate de propiophénone plus diazépam

		mg par comprimé
	Chlorhydrate de propiophénone	100
5	Diazépam	5
	Lactose	200
	Amidon	60
	Méthyl cellulose	6
	Cellulose microcristalline	100
10	Stéarate de magnésium	4
		<hr/>
		475

On mélange de chlorhydrate de propiophénone avec le diazépam, le lactose, l'amidon et la moitié de la cellulose microcristalline, on granule le mélange avec une solution aqueuse de la méthyl cellulose et on sèche les granules, puis on mélange de reste de la cellulose et le stéarate de magnésium et on comprime.

b) Chlorhydrate de propiophénone plus  
20 Chlorhydrate de chlordiazépoxyde

		mg par comprimé
	Chlorhydrate de propiophénone	100
	Chlorhydrate de chlordiazépoxyde	10
	Lactose	200
25	Glycollate de sodium et d'amidon	20
	Polyvinylpyrrolidone	6
	Cellulose microcristalline	100
	Acide stéarique	4
		<hr/>
30		440

On mélange le chlorhydrate de propiophénone avec le chlorhydrate de chlordiazépoxyde, le lactose, le glycollate de sodium - amidon et la moitié de la cellulose microcristalline, on granule le mélange avec une solution de la polyvinylpyrrolidone dans de l'alcool

aqueux à 50 % et on sèche les granules , puis on mélange le reste de la cellulose et l'acide stéarique et on comprime.

(B) CAPSULES

5	a) <u>Chlorhydrate de propiophénone plus diazépam</u>	mg par capsule
	Chlorhydrate de propiophénone	50
	Diazépam	2
	Amidon	200
10	Talc	2
		<hr/>
		254

On mélange ces quatre ingrédients et on met le mélange dans des capsules de gélatine.

15	b) <u>Chlorhydrate de propiophénone plus</u> <u>Chlorhydrate de chlordiazépoxyde</u>	mg par capsule
	Chlorhydrate de propiophénone	50
	Chlorhydrate de chlordiazépoxyde	5
20	Lactose	150
	Amidon	30
	Gélatine	2
	Stéarate de magnésium	2
		<hr/>
25		239

On mélange le chlorhydrate de propiophénone avec le chlorhydrate de chlordiazépoxyde, le lactose et l'amidon, on granule le mélange avec une solution de la gélatine dans de l'alcool aqueux à 50 % et on sèche les granules, puis on mélange le stéarate de magnésium et on met le mélange dans des capsules de gélatine.

(C) SIROP

	Chlorhydrate de propiophénone	12,5 mg
	Diazépam	0,5 mg
	Saccharose	3500 mg
5	Acide citrique	25 mg
	Benzoate de sodium	5 mg
	Hydroxybenzoate de méthyle	5 mg
	Glycérol	500 mg
	Colorant	1,5 mg
10	Parfum	0,005 ml
	Eau purifiée pour	5 ml.

On dissout l'hydroxybenzoate de méthyle, le benzoate de sodium et l'acide citrique dans l'eau purifiée, on ajoute et on dissout le saccharose et le colorant, puis on ajoute et on dissout le chlorhydrate de propiophénone et le diazépam, on ajoute ensuite le glycérol et le parfum, on complète enfin au volume voulu avec l'eau purifiée et on mélange, puis on filtre, ce qui donne un sirop clair et brillant.

20 (D) PREPARATIONS INJECTABLESa) Chlorhydrate de propiophénone plusdiazépam

	Chlorhydrate de propiophénone	25 mg
	Diazépam	10 mg
25	Propylène glycol	0,8 ml
	Alcool	0,2 ml
	Benzoate de sodium	100 mg
	Acide benzoïque	100 mg
	Alcool benzylique	0,03 ml
30	Eau pour injection	pour 2 ml.

On dissout le chlorhydrate de propiophénone et le diazépam dans le propylène glycol et l'alcool, on ajoute l'alcool benzylique puis on ajoute et on dissout l'acide benzoïque et le benzoate de sodium et on complète au volume voulu avec l'eau pour injection. On stérilise ensuite la préparation par filtration et on la met dans

des conditions aseptiques dans des flacons ou des ampoules stériles.

b) Chlorhydrate de propiophénone plus chlorhydrate de chlordiazépoxyde.

5 Flacon 1

Chlorhydrate de propiophénone stérile	100 mg
Chlorhydrate de chlordiazépoxyde stérile	100 mg
(équivalent en base)	

10 On mélange le chlorhydrate de propiophénone avec le chlorhydrate de chlordiazépoxyde et on met le mélange en flacons dans des conditions aseptiques.

Flacon 2 (diluant)

Polysorbate 80	80 mg
Alcool benzylique	0,03 ml
15 Propylène glycol	0,4 ml
Acide maléique	32 mg
Hydroxyde de sodium	q.s. pour pH 3
Eau pour injection	pour 2 ml.

20 On mélange le Polysorbate 80 avec le propylène glycol et on ajoute l'alcool benzylique. On dissout par ailleurs l'acide maléique dans 70 % de l'eau et on ajoute cette solution à la solution de Polysorbate 80. On ajuste à pH 3 avec l'hydroxyde de sodium, on complète au volume voulu avec l'eau puis on stérilise par filtration et on met la préparation en flacons ou ampoules stériles, dans des conditions aseptiques.

## R E V E N D I C A T I O N S

- 1.- Association comprenant (1) une dose d'un  
tranquillisant benzodiazépinique provoquant un état de  
sommolence avec (2) une propiophénone choisie parmi la  
5 m-chloro-Δ-t-butylaminopropiophénone, la m-fluoro-Δ-t-  
butylaminopropiophénone et leurs sels d'addition d'acides  
pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptables,  
dans une proportion suffisante pour empêcher l'état de  
sommolence induit par le tranquillisant.
- 10 2.- Formule pharmaceutique (médicament) com-  
prenant une association selon la revendication 1 avec un  
véhicule acceptable compatible.
- 3.- Formule selon la revendication 2, dans  
laquelle la propiophénone est choisie parmi la m-chloro-  
15 Δ-t-butylaminopropiophénone et ses sels d'addition  
d'acides pharmacologiquement et pharmaceutiquement accep-  
tables.
- 4.- Formule selon la revendication 2, dans  
laquelle la propiophénone est un sel d'addition d'acide  
20 pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptable de  
la m-chloro-Δ-t-butylaminopropiophénone.
- 5.- Formule selon la revendication 2, dans  
laquelle la propiophénone est le chlorhydrate de m-chloro-  
Δ-butylaminopropiophénone.
- 25 6.- Formule selon l'une quelconque des reven-  
dications 2 à 5, dans laquelle le tranquillisant benzodia-  
zépinique est choisi parmi :
- le bromazépam,
  - le chlordiazépoxyde et ses sels pharmacologiquement  
et pharmaceutiquement acceptables,
  - 30 le clorazépate et ses sels pharmacologiquement et  
pharmaceutiquement acceptables,
  - le diazépam,
  - le lorazépam,
  - 35 le médazépam et ses sels pharmacologiquement et  
pharmaceutiquement acceptables,

l'oxazépam et  
le prazépam.

7.- Formule selon l'une quelconque des revendications 2 à 5 dans laquelle la benzodiazépine est choisie parmi le chlordiazépoxyde et ses sels pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptables.

8.- Formule selon l'une quelconque des revendications 2 à 5 dans laquelle la benzodiazépine est le chlordiazépoxyde.

9.- Formule selon l'une quelconque des revendications 2 à 5 dans laquelle la benzodiazépine est le chlorhydrate de chlordiazépoxyde.

10.- Formule selon l'une quelconque des revendications 2 à 5 dans laquelle la benzodiazépine est le diazépam.

11.- Formule selon l'une quelconque des revendications 2 à 10, sous forme de doses unitaires (unités de prise) dans lesquelles les quantités de la propiophénone et de la benzodiazépine sont toutes deux des quantités non toxiques.

12.- Formule selon l'une quelconque des revendications 2 à 11, pour l'administration par la voie orale.

13.- Formule selon la revendication 11, pour l'administration par la voie orale, dans laquelle la dose de la propiophénone est de 25 à 150 mg.

14.- Formule selon la revendication 13, dans laquelle la benzodiazépine est le chlordiazépoxyde ou un sel pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptable du chlordiazépoxyde, à la dose de 5 mg, 10 mg ou 25 mg.

15.- Formule selon la revendication 13, dans laquelle la benzodiazépine est le diazépam à la dose de 2 mg, 5 mg ou 10 mg.

16.- Un comprimé selon l'une quelconque des revendications 12 à 15.

17.- Une capsule selon l'une quelconque des revendications 12 à 15.

18.- Formule selon l'une quelconque des revendications 2 à 11 pour l'administration par la voie parentérale.

5 19.- Formule selon la revendication 11, pour l'administration par la voie parentérale, dans laquelle la dose de la propiophénone est de 6,25 à 100 mg.

20.- Formule selon la revendication 19, dans laquelle la benzodiazépine est le diazépam à la dose de 10 mg ou 20 mg.

10 21.- Une solution aqueuse stérile selon l'une quelconque des revendications 18 à 20.

22.- Méthode de préparation d'une association selon la revendication 1, comprenant le mélange du tranquillisant benzodiazépinique avec la propiophénone.

15 23.- Méthode de préparation d'une formule pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 2 à 21, comprenant le mélange du tranquillisant benzodiazépinique et de la propiophénone avec le véhicule, et le cas échéant mise du mélange sous la forme voulue.