



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 651 207 A5

⑤① Int. Cl.4: A 61 K 31/505
A 61 K 31/60

// C 07 D 471/04

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑳ Numéro de la demande: 3208/82	㉗ Titulaire(s): Rocador Sociedad Anonima, Esplugues de Llobregat (ES)
㉒ Date de dépôt: 25.05.1982	
㉓ Priorité(s): 18.09.1981 FR 81 17659	㉘ Inventeur(s): Margarit Taya, Miguel, Barcelona (ES) Ricard Sala, René, Barcelona (ES)
㉔ Brevet délivré le: 13.09.1985	
㉙ Fascicule du brevet publié le: 13.09.1985	㉚ Mandataire: Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ **Composition pharmaceutique pour combattre l'agrégation plaquettaire.**

⑤⑦ On décrit une composition pharmaceutique pour combattre l'agrégation plaquettaire.
Cette composition comprend du dipyridamol et le sel d'aluminium de l'acide acétylsalicylique.

Application au traitement de l'infarctus du myocarde.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour combattre l'agrégation plaquettaire, caractérisée en ce qu'elle comprend du dipyridamol et le sel d'aluminium de l'acide acétylsalicylique.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la proportion en poids entre le dipyridamol et le sel d'aluminium de l'acide acétylsalicylique est comprise entre 1/3 et 1/10.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique pour combattre l'agrégation plaquettaire. Les principes actifs de ladite composition sont le dipyridamol et le sel d'aluminium de l'acide acétylsalicylique.

Le dipyridamol est le nom sous lequel est connu le composé 2,6-bis-(diéthanolamino)-4,8-dipipéridinopyrimido-(5,4-d)-pyrimidine.

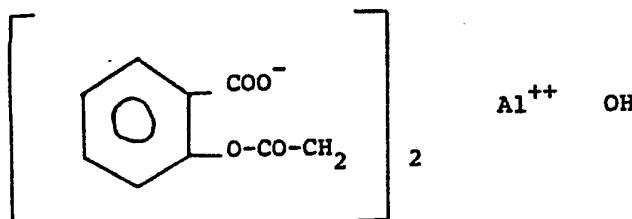
L'association du dipyridamol et de l'acide acétylsalicylique est destinée à combattre l'agrégation plaquettaire et est d'une grande valeur pharmacologique dans le traitement préventif de l'infarctus du myocarde et aussi dans le traitement post-infarctus. Les proportions pondérales communément utilisées entre le dipyridamol et l'acide acétylsalicylique sont comprises entre 1/3 et 1/10.

Du point de vue galénique il n'a pas été possible jusqu'ici de mélanger simplement lesdites substances, étant donné l'hydrolyse que subit l'acide acétylsalicylique en présence du dipyridamol.

On a cherché diverses solutions parmi lesquelles on peut citer: l'association d'un comprimé de dipyridamol dans l'intérieur d'une capsule de gélatine contenant l'acide acétylsalicylique; des modifications de la formule du dipyridamol, formant des sels; la formation de granulés enrobés avec des produits inertes avant de mélanger les deux composants.

On a trouvé une composition galéniquement stable desdits principes actifs, qui se caractérise en ce qu'on mélange le dipyridamol avec le sel d'aluminium de l'acide acétylsalicylique.

Le sel d'aluminium de l'acide acétylsalicylique est le sel basique $C_{18}H_{15}AlO_9$.



et sa teneur théorique en acide acétylsalicylique est de 89% bien qu'en pratique elle dépasse à peine 75%, puisque dans la plus grande partie des sels d'aluminium il se forme des produits polymérisés.

L'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique fournit de l'acide salicylique, qui se manifeste par une augmentation de l'absorption (autour de 308 nm) de sa solution méthanol-acétique et par une augmentation de coloration avec le chlorure ferrique, due à la présence de la fonction phénolique.

Avec ces deux paramètres on peut étudier la stabilité de la composition galénique selon l'invention, après l'avoir soumise à des essais de stabilité accélérée, à une température de 40°C et pendant des périodes de temps de deux mois.

Avec ce critère de stabilité, on présente ci-dessous divers exemples de formes galéniques pour une association pharmacologique du dipyridamol et du sel d'aluminium de l'acide acétyl-

salicylique, dans une proportion de 1/3 à 1/10. Lesdits exemples sont simplement illustratifs mais non limitatifs.

Exemple 1

Comprimé

Par compression directe on prépare un comprimé avec le mélange suivant:

Dipyridamol	75 mg
Sel d'aluminium de l'acide acétylsalicylique	419 mg
Amidon	150 mg
Polyvinylpyrrolidone	19 mg
Talc	32 mg
Alrosil 300	2 mg
Total	697 mg

Au bout de deux mois à 40°C la forme galénique contient le même niveau d'acide acétylsalicylique.

Exemple 2

Suspension aqueuse extemporanée

Pour une dose de 5 ml de suspension liquide extemporanée, on prépare le mélange de poudres suivant:

Dipyridamol	75 mg
Sel d'aluminium de l'acide acétylsalicylique	420 mg
Acide citrique	5 mg
Benzoate de sodium	5 mg
Carboxyméthylcellulose	60 mg
Saccharose	2500 mg
Total	3065 mg

Les poudres mélangées, maintenues à 40°C pendant deux mois, ne manifestent pas d'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique.

Une fois préparée, la suspension, avec addition de l'eau correspondante, conservée au réfrigérateur, présente au bout de huit jours une hydrolyse inférieure à 10%.

Exemple 3

Capsules de gélatine

On prépare le mélange de poudres suivant:

Dipyridamol	37,5 mg
Sel d'aluminium de l'acide acétylsalicylique	210,0 mg
Amidon	8,3 mg
Alrosil 300	1,2 mg
Total	257,0 mg

et après avoir mélangé on introduit dans des capsules de gélatine.

Après avoir été maintenu pendant deux mois à 40°C l'acide acétylsalicylique ne présente pas d'hydrolyse.

Exemple 4

En enveloppes, dose unique

En vue de l'introduire dans une enveloppe, on prépare le mélange de poudres suivant:

Dipyridamol	75 mg
Sel d'aluminium de l'acide acétylsalicylique	419 mg
Amidon	2506 mg
Total	3000 mg

Après avoir maintenu le mélange à une température de 40°C pendant deux mois, on n'observe pas d'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique.