

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑲

**N° 80 05726**

---

⑤④ Compositions pharmaceutiques synergiques et leur procédé de préparation.

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

②② Date de dépôt..... 14 mars 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 38 du 18-9-1981.

---

⑦① Déposant : Société dite : EGYT GYOGYSZERVEGYEZETI GYAR, résidant en Hongrie.

⑦② Invention de : Sándor Széplaki, Katalin Grasser et Sándor Szabó.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Ores,  
6, av. de Messine, 75008 Paris.

La présente invention est relative à une nouvelle composition pharmaceutique synergique, ainsi qu'à un procédé pour la préparer. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques qui exercent des effets anti-angineux et revascularisants et dont l'action synergique est exaltée, lesquelles compositions contiennent en plus des supports, additifs et/ou adjuvants pharmaceutiques classiques, de la 3-(1-benzyl-cycloheptyloxy)-N,N-diméthylpropylamine (dénommée par la suite "benzcyclane") ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptables du point de vue pharmaceutique, en association avec :

- a) soit la N-(3,3-diphénylpropyl)- $\delta$ -méthyl-phénéthylamine (dénommée par la suite : prénylamine) ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptables du point de vue pharmaceutique ;
- b) soit la N-(3,3-diphénylpropyl)- $\delta$ -méthyl-benzylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptables du point de vue pharmaceutique.

Le benzcyclane largement utilisé en pratique clinique, a des effets vasospasmolytiques et une activité anti-angineuse faible ou modérée. Dans certains cas, cependant, on peut observer des effets secondaires indésirables lors de l'administration de cet agent actif. Le benzcyclane peut, par exemple, provoquer de la tachycardie ; lors du traitement de cas sympathicotoniques, il peut provoquer des nausées, des maux de tête, de l'agitation et des vertiges ; il peut aussi provoquer le tremblement des mains chez les malades âgés ; de plus, des effets hallucinogènes et des spasmes épileptoïdes peuvent se manifester en cas de doses trop fortes (3 x 300 mg par jour).

La prénylamine, qui est également largement utilisée en thérapeutique en tant qu'agent de dilatation des coronaires, exerce également des effets de revascularisation et anti-angineux qui sont faibles ou modérés. Cependant, dans les cas d'administration prolongée, dans les tachycardies, elle réduit la fréquence cardiaque et peut provoquer un effet cardio-dépresseur ; une forte instabilité électrique ventriculaire peut apparaître lorsque des doses plus élevées sont administrées.

La Demanderesse a trouver, de façon tout à fait

inattendue, que lorsque le benzcyclane est administré en combinaison avec la prénylamine ou la N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine, cette combinaison exerce des effets anti-angineux et de revascularisation très significatifs, qui sont supérieurs à la somme des effets exercés par chaque composant administré seul ; de plus, les composants de cette association suppriment mutuellement les effets secondaires indésirables de chacun d'eux : par exemple, aucun effet cardio-dépresseur n'apparaît même après un traitement prolongé (d'une durée de quelques années) et mieux encore, les symptômes pré-  
 10 durées de quelques années) et mieux encore, les symptômes pré-  
 15 traitement, en tant que conséquence de l'effet de revasculari-  
 sation.

Des essais cliniques ont été effectués avec le benzcyclane, la prénylamine et leurs associations administrées aux doses indiquées dans le tableau 1 qui va suivre.

20

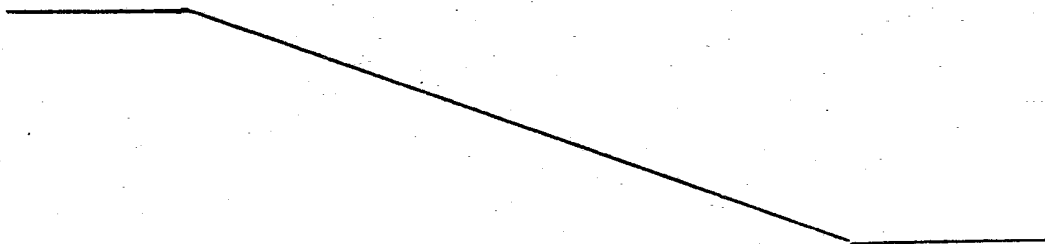
TABLEAU 1  
Doses quotidiennes

Benzcyclane	Prénylamine	Benzcyclane + prénylamine
25 300-600 mg	180-240 mg	225 mg + 120 mg* 150 mg + 80 mg**

\* dose d'attaque

\*\* dose d'entretien.

30 Les effets synergiques anti-angineux et de revascularisation de l'association du benzcyclane et de la prénylamine sont mis en évidence par les résultats cliniques réunis dans le tableau 2 ci-après :



35 30 25 20 15 10 5

TABLEAU 20  
Résultats d'essais cliniques

35	30	25	20	15	10	5
Efficacité du traitement par le Benzcyclane, %		Efficacité du traitement par la prénylamine, %				
48 (rapport de Gy. Vajda dans M. Belo. Arch. S. 1967)	53 (rapport de Gy. Gábor dans Ther. Hung. 1964)	Efficace chez 78 malades sur 86;				Efficace chez 33 malades sur 41;
63 (rapport de I.E. Saginjan dans Georg. Hung. Conf. 1967)	52 (rapport de S. Balassa et Coll. dans Zeitschr. Inn. Med. 1964)	amélioration de tous les états ischémiques chroniques				amélioration de d'une angine de poitrine grave (le traitement complémentaire par le nitroglycérol peut être supprimé ou réduit)
51 (rapport de G. Lamm et J. Holló dans Orvosi Hetilap [Hung.] 1968)	44 (rapport de B. László dans Gyógyszereink [Hung.] 1965)					
60 (rapport de Kobaladze A.N. dans Orvosi Hetilap [Hung.] 1968)	42 (rapport de M. Fehér dans Med. Univ. 1971)					
64 (rapport de Gy. Gábor dans Gyógyszereink [Hung.] 1968)	57 (Rapport de Z. Antalóczy dans M. Belo. Arch. 1978)					

Valeurs limitées :

48-64 %

42-57 %

93 %

81 %

Efficacité, % = résultats positifs observés sur X patients pour 100 personnes traitées.

On obtient des résultats analogues en remplaçant la prénylamine par la même quantité de chlorhydrate de N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthylbenzylamine.

Les données du tableau 1 montrent nettement que les quantités des composants individuels sont toujours inférieures, lorsque ceux-ci sont utilisés en association et non seuls. Ceci est valable à la fois pour la dose d'attaque et la dose d'entretien. Cette diminution autorise une thérapeutique plus prolongée sans apparition d'effets secondaires nuisibles. On sait en général, que le benzcyclane ne doit pas être mis en oeuvre pendant de longues périodes (des années) dans le traitement des cardiaques (voir le Manuel hongrois "Utmutató a gyógyszerkészítmények rendeléséhez" [ Un Guide pour la prescription des produits pharmaceutiques ], p. 188-189, publié par Medicina, Budapest, 1977).

Les nouvelles compositions pharmaceutiques qui présentent des effets synergiques anti-angineux et de revascularisation, contiennent de la 3-(1-benzyl-cycloheptyloxy)-N,N-diméthylpropylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptable du point de vue pharmaceutique, en association avec :

- a) la N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthyl-phénéthylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptable du point de vue pharmaceutique, ou bien ,
- b) la N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptables du point de vue pharmaceutique, dans un rapport pondéral de (75 à 225) : (40 à 120), conjointement avec des supports, des additifs et/ou des adjuvants pharmaceutiques classiques.

Des compositions pharmaceutiques synergiques préférées contiennent du fumarate acide de 3-(1-benzyl-cycloheptyloxy)-N,N-diméthylpropylamine en association avec le lactate de N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthyl-phénéthylamine ou bien le chlorhydrate de N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine, suivant un rapport pondéral de 75 : 40.

Les nouvelles compositions sont préparées conformément à l'invention, par mélange du benzcyclane ou de l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptable du point de vue pharmaceutique (de préférence son fumarate acide), soit avec

la prénylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptable du point de vue pharmaceutique (de préférence son lactate), soit avec de la N-(3,3-diphénylpropyl)-*D*-méthylbenzylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptable du point de vue pharmaceutique (de préférence son chlorhydrate) suivant un rapport pondéral de 75 à 225 : 40 à 120 ; puis mise du mélange sous forme de compositions pharmaceutiques de façon connue en elle-même, à l'aide de supports, additifs et/ou adjuvants usuels en pharmacie. On peut ainsi  
5  
10 préparer à partir des mélanges synergiques des deux agents actifs, n'importe quelle composition pharmaceutique, appropriée pour l'administration par voie orale, parentérale ou rectale (notamment des capsules, des comprimés, des dragées, des émulsions, des suspensions, des suppositoires, des solutions injectables, etc...)  
15

Selon un mode de réalisation préféré du procédé conforme à l'invention, on mélange le fumarate acide de 3-(1-benzyl-cycloheptyloxy)-N,N-diméthylpropylamine avec soit du lactate de N-(3,3-diphénylpropyl)-*D*-méthyl-phénéthylamine,  
20 soit du chlorhydrate de N-(3,3-diphénylpropyl)-*D*-méthylbenzylamine, dans un rapport pondéral de 75 : 40.

Conformément à l'invention, on peut aussi mélanger les deux agents actifs sous forme de granules pré-formées et mettre le mélange résultant sous forme de compositions pharmaceutiques, d'une manière connue en elle-même.  
25

Les compositions préférées pour l'administration par voie orale, utilisables pour le traitement des adultes, contiennent 75 mg de benzcyclane et 40 mg de prénylamine ou 75 mg de benzcyclane et 40 mg de chlorhydrate de N-(3,3-diphénylpropyl)-*D*-méthylbenzylamine dans une dose unitaire. Celle-ci est de préférence administrée trois fois par jour.  
30

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.  
35

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces

exemples de mise en oeuvre, sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

Dans les exemples qui vont suivre, on utilise le benz-  
5 cyclane sous la forme de son fumarate acide, et la prénylamine sous la forme de son lactate. Les deux composants sont compatibles l'un avec l'autre, et il ne se produit aucune réaction chimique.

#### Exemple 1

10 Préparation de comprimés contenant du benzcyclane et de la prénylamine, selon la technique de granulation par voie humide.

Composition d'un comprimé pesant 400 mg :

	Benzcyclane	75 mg
15	Prénylamine	40 mg
	Lactose	210 mg
	Amidon	50 mg
	Polyvinylpyrrolidone	10 mg
	Talc	5 mg
20	Gélatine	4 mg
	Stéarate de magnésium	2 mg
	Aérosil	4 mg

Le mélange est comprimé en comprimés plats à rebords,  
de 10 mm de diamètre et 3,5 mm de hauteur. Ces comprimés se  
25 désagrègent en 6 minutes.

#### Exemple 2

Préparation de comprimés enrobés contenant du benz-  
cyclane et de la prénylamine.

On prépare des comprimés à partir de la composition  
30 décrite dans l'Exemple 1, en leur donnant une forme apte à recevoir un enrobage et on les enrobe à la manière usuelle, à l'aide d'une suspension contenant du talc, de la gomme arabique, des colorants et des agents d'enrobage dans du sirop de sucre.

#### 35 Exemple 3

Préparation de comprimés contenant du benzcyclane et du chlorhydrate de N-(3,3-diphénylpropyl)-~~C~~-méthyl-benzylamine.

On procède de la façon décrite dans l'Exemple 1, à la différence près que l'on remplace la prénylamine par 50 mg de

chlorhydrate de N-(3,3-diphénylpropyl)-~~o~~-méthyl-benzylamine.  
On prépare ainsi des comprimés plats, à rebords, de 10 mm de  
diamètre et 3,5 mm de hauteur. Ils se désagrègent en 6 minutes.

Exemple 4 :

Préparation de comprimés enrobés contenant du benz-  
5 cyclane et du chlorhydrate de N-(3,3-diphénylpropyl)-~~o~~-méthyl-  
benzylamine.

On prépare des comprimés ayant la composition indiquée  
dans l'exemple 3, en leur donnant une forme propre à recevoir  
un enrobage, puis on les enrobe à la manière usuelle à l'aide  
10 d'une suspension contenant du talc, de la gomme arabique, des  
colorants et des agents d'enrobage dans du sirop de sucre.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention  
ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre,  
de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de  
15 façon plus explicite; elle en embrasse au contraire toutes les  
variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la ma-  
tière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présen-  
te invention.

REVENDICATIONS

1°) Composition pharmaceutique présentant des effets synergiques anti-angineux et de revascularisation, caractérisée en ce qu'elle contient de la 3-(1-benzyl-cycloheptyloxy)-  
5 N,N-diméthylpropylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptable du point de vue pharmaceutique, en association avec :

a) soit la N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthyl-phénéthylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptable du point  
10 de vue pharmaceutique ;

b) soit la N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptable du point de vue pharmaceutique,

dans un rapport pondéral de (75 à 225) : (40 à 120), conjointement avec des supports, additifs et/ou adjuvants pharmaceutiques classiques.

2°) Composition pharmaceutique selon la Revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient du fumarate acide de 3-(1-benzyl-cycloheptyloxy)-N,N-diméthylpropylamine en association soit avec du lactate de N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -  
20 méthyl-phénéthylamine, soit avec du chlorhydrate de N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine, dans un rapport pondéral de 75 : 40.

3°) Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique présentant un effet synergique anti-angineux et de revascularisation, caractérisé en ce que l'on mélange de la 3-(1-benzyl-cycloheptyloxy)-N,N-diméthylpropylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptable du point de vue pharmaceutique, soit avec de la N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -  
30 méthyl-phénéthylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptable du point de vue pharmaceutique, soit avec de la N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine ou l'un de ses sels d'addition avec un acide, acceptable du point de vue pharmaceutique, dans un rapport pondéral de (75 à 225) : (40 à  
35 120), puis en ce que l'on met ce mélange sous forme de compositions pharmaceutiques, d'une manière connue en elle-même, à l'aide de supports, additifs et/ou adjuvants pharmaceutiques classiques.

4°) Procédé selon la Revendication 3, caractérisé en ce que l'on mélange du fumarate acide de 3-(1-benzyl-cycloheptyloxy)-N,N-diméthylpropylamine, soit avec du lactate de N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthyl-phénéthylamine, soit avec  
5 du chlorhydrate de N-(3,3-diphénylpropyl)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine dans un rapport pondéral de 75 : 40.

5°) Procédé selon la Revendication 3 ou la Revendication 4, caractérisé en ce que les deux agents actifs sont mélangés sous forme de granulés pré-formés, et en ce que le mélange résultant est converti en compositions pharmaceutiques  
10 d'une manière connue en elle-même.