



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 895.669

Classif. Internat. :

C07F/C07D/A61K

Mis en lecture le :

22-07-1983

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;

Vu le procès-verbal dressé le 21 janvier 1983 à 11 h. 00

au Service de la Propriété industrielle ;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : F. HOFFMANN - LA ROCHE & C^{ie} : Société Anonyme et Mr. Henning CIERPKA

resp. : Grenzacherstrasse 124-184, CH-4002 Bâle (Suisse)

et : 1 A Stockackerstrasse, 4153 Reinach (Suisse)

repr. par Produits Roche S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Sel complexe,

qu'ils déclarent avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées en Suisse le 22 janvier 1982, n°s 388/82 et 389/82 au nom de H. Cierpka

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 22 juillet 1983

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur - Général,

R. RAUX.

000000

RAN 4019/92 K

MÉMOIRE DESCRIPTIF
déposé à l'appui d'une demande de
BREVET D'INVENTION

formée par la société dite:

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE Société Anonyme

Bâle (Suisse)

et Henning CIERPKA, Reinach (Suisse)

pour:

Sel complexe

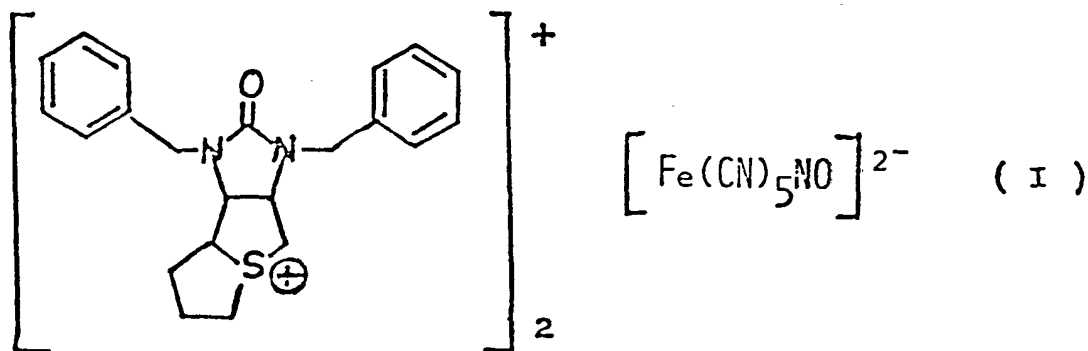
Invention de Henning Cierpka

Priorité de deux demandes de brevet déposées en
Suisse le 22.1.1982 sous le No. 388/82 et le
22.1.1982 sous le No. 389/82, par Henning Cierpka,
Reinach (Suisse).

Bt/22.12.1982



La présente invention concerne un sel complexe, à savoir le bis-(triméthaphan)-nitroprussiate de formule



Ce corps est nouveau et possède d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques.

5 L'invention a pour objet le bis-(triméthaphan)-nitroprussiate de formule I ci-dessus, en particulier le (+)-bis-(triméthaphan)-nitroprussiate, ainsi que les produits de solvatation, en particulier les hydrates ou alcoolates, de ce corps, tels quels et en tant que substances actives
10 pharmaceutiques et la préparation de ces composés, ainsi que les préparations pharmaceutiques contenant un tel composé et la préparation de telles préparations, ainsi que l'application de tels composés et de telles préparations pharmaceutiques pour combattre ou prévenir les maladies, en particulier
15 pour provoquer une baisse contrôlée de tension artérielle, pour obtenir une vaso-dilatation périphérique, pour éliminer des spasmes artériels et/ou pour réduire la consommation d'oxygène du myocarde et le travail du coeur après infarctus du myocarde.

20 Le nitroprussiate de sodium (NPS) est une préparation pour infusion connue destinée à obtenir une baisse rapide contrôlée de la tension artérielle dans les opérations ou les crises d'hypertension et pour décharger le travail du coeur, en particulier dans l'infarctus du myocarde.

AM

Il présente cependant des inconvénients qui nuisent à l'application de ce médicament utile et extraordinairement bien réglable. Ainsi, il se décompose très rapidement dans le corps avec formation de 5 moles de cyanure par molécule. Etant donné
 5 que le cyanure est un agent extrêmement toxique qui bloque la chaîne respiratoire et paralyse le centre de la respiration, le NPS ne doit être appliqué qu'en observant strictement les doses maxima prescrites et, même dans ce cas, pour de courtes périodes seulement, pour éviter un accroissement de la
 10 concentration en cyanure toxique dans le sérum sanguin.

Avec d'autres vaso-dilatateurs, le NPS possède en commun l'inconvénient que l'abaissement rapide et prononcé de la tension artérielle désiré conduit très souvent à une activation de ce qu'on appelle la contre-régulation, ce qui
 15 accroît à nouveau fortement la quantité d'hormones hypertensives circulantes (adrénaline, noradrénaline et angiotensine II) ainsi que de rénine. Ceci produit en particulier chez les malades jeunes une forte tendance à l'accroissement de la tension artérielle, que l'on ne peut compenser que par un accroissement continu de la dose de NPS à infuser (tachyphylaxie).
 20 Si dans de tels cas on n'interrompt pas l'administration du NPS, on peut aboutir très rapidement à un accroissement dangereux du niveau de cyanure dans le sérum sanguin à cause du surdosage qui apparaît alors, même en cas d'application de courte durée du NPS. Si l'on dépasse alors la limite de tolérance d'environ
 25 0,8 µg de CN/100 ml de plasma sanguin, on peut aboutir à de graves empoisonnements au cyanure et même à des décès (voir *Anesthesiology* 47, 441-448 (1977); *Bull. Med. Legal. Toxicol.* 21, 215-224 (1978); *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 139,
 30 708-711 (1981)).

Un autre inconvénient du NPS est l'apparition de ce qu'on appelle l'hypertension de "rebound" par suite d'une contre-régulation continue après la fin de l'infusion du NPS (*New England J. Med.* 302, 1029-1030 (1980); *Anesthesiology*

44, 345-348 (1976)). Etant donné que cette hypertension de "rebound" atteint parfois des valeurs qui se situent bien au-dessus de la tension artérielle de départ, il peut apparaître chez les malades récemment opérés des hémorragies secondaires et chez les malades prédisposés des désordres circulatoires dangereux dans le cerveau à la suite de la formation d'un oedème.

Par ailleurs étant donné que le NPS est actuellement l'agent le plus efficace pour abaisser de façon contrôlée la tension artérielle, p. ex. pendant les opérations, il n'a pas manqué de tentatives pour surmonter les inconvénients mentionnés.

Récemment MacRae a recommandé (Anaesthesia 36, 312-315 (1981)) d'infuser le NPS avec le ganglioplégique triméthaphan-camsylate (TMC) dans un rapport pondéral de 1:10. Il rapporte que l'on peut ainsi notablement abaisser la quantité de NPS nécessaire pour le même abaissement de tension artérielle.

Le TMC et son action d'abaissement de la tension artérielle sont connus, et c'est pourquoi le TMC est utilisé en thérapeutique (en dépit de sa plus faible efficacité) de manière analogue au NPS, c'est-à-dire comme préparation d'infusion visant à obtenir une courte baisse contrôlée de la tension artérielle. Cependant, le TMC possède de son côté une série d'effets secondaires qui nuisent à son application.

Ainsi, outre les effets secondaires apparaissant par suite du blocage des ganglions parasympathiques - tels que tachycardie, mydriase, cycloplégie, rétention urinaire, xérostomie et constipation - il peut provoquer, chez les malades sensibles, des nausées ou des vomissements et, en particulier chez les enfants et les malades âgés, des allergies par suite de la libération d'histamine.

En outre, le triméthaphan-camsylate ne doit pas être utilisé seul dans les opérations touchant l'appareil



gastro-intestinal.

La dose de NPS nécessaire pour un abaissement contrôlé de la tension artérielle se situe en moyenne à environ 3 $\mu\text{g/kg}$ de poids corporel par minute, celle de TMC à environ 30 $\mu\text{g/kg}$ par minute. De façon correspondante à ce rapport des activités pharmacologiques, les concentrations des solutions pour infusion habituellement utilisées se situent à 0,01 ou 0,1%. Le rapport de mélange de 1:10 utilisé par MacRae (loc. cit.) correspond donc à la force relative des deux agents.

Etant donné que selon les indications de MacRae les efficacités cliniques des composantes individuelles dans l'infusion mixte à 1:10 ont un comportement au moins additif ou même potentialisé, tandis que ses effets secondaires s'atténuent relativement (à cause de leur différence qualitative), il est apparu intéressant de mettre au point une préparation mixte correspondante. La préparation du mélange en clinique est effectivement incommode et même dangereuse à cause des erreurs possibles en pratique.

A la mise au point d'une préparation mixte s'opposait cependant le fait que les deux préparations sous forme concentrée n'étaient pas compatibles entre elles. Pour préparer le mélange, il faut tout d'abord diluer les deux préparations à la concentration d'infusion, et on ne peut les mélanger entre elles que peu avant l'infusion. Etant donné la stabilité de conservation limitée des solutions diluées de TMC et de NPS, ainsi que l'extrême et notoire sensibilité à la lumière des solutions de NPS, une telle préparation mixte très diluée ne peut de toute façon convenir comme préparation du commerce.

Il était donc surprenant d'observer que l'on peut isoler, à l'état pur et avec un rendement élevé, le sel constitué par les deux ions de substances actives, le bis-(triméthaphan)-nitroprussiate (I) inconnu jusqu'ici,

et le transformer en une préparation pharmaceutique stable à la conservation. Le composé (I) présente l'avantage qu'il est dépourvu de substances-ballast pharmacologiquement inactives (ions sodium et camsylate), si bien qu'il présente par unité de poids une teneur en substance active nettement supérieure: 1000 mg du composé (I) selon l'invention contiennent la même quantité de substance active que 1575 mg du mélange de 2 moles de TMC et 1 mole de NPS. Une telle réduction de la teneur en substances-ballast peut améliorer de façon tout à fait notable la compatibilité des préparations pour infusion.

On a également fait cette découverte pharmacologique surprenante et non prévisible que ce n'est pas le mélange de quantités pondérales équipotentes (1:10) utilisé par MacRae, mais le rapport molaire (1:2) présent dans le composé de formule (I) qui correspond au maximum de l'action supra-additive (synergique). Ceci résulte de l'expérience suivante:

On infuse par voie i.v. à un chat mâle pesant 3,7 kg, respirant spontanément, sous narcose au Nembutal, avec des pauses de repos correspondantes, les différentes solutions pour infusion mentionnées ci-dessous, et on détermine les doses nécessaires pour obtenir un abaissement déterminé de la tension artérielle.

Substances ou mélanges de substances testés

- A (+)-bis-(triméthaphan)-nitroprussiate
- 25 B NPS (préparation NIPRIDE du commerce)
- C TMC (préparation ARFONAD du commerce)
- D combinaison de NPS et de TMC dans un rapport pondéral de 1:10 (selon MacRae)
- E combinaison de NPS et de TMC dans un rapport pondéral de 1:4.
- 30

Pour préparer les solutions pour infusion, on dilue les substances ou leurs solutions de base concentrées avec une solution de sel de cuisine à 0,9% , à une concentra-

AM

tion pour infusion uniforme de 9 mg/100 ml (90 µg/ml).
Toutes les solutions sont fraîchement préparées et infusées dans l'obscurité (feuille d'aluminium) dans une mesure correspondant aux doses données ci-dessous.

5 Les valeurs données dans le tableau 1 ci-dessous ont été déterminées graphiquement.

Tableau 1

10 Doses d'infusion (µg/kg . min) des substances ou mélanges de substances A à E nécessaires pour obtenir une baisse déterminée de la tension artérielle.

Baisse de tension artérielle (en mm Hg)	Dose d'infusion nécessaire pour obtenir cet effet (en µg/kg . min)				
	A	B	C	D	E
- 20	1,5	1,7	6,0	4,3	2,9
- 30	2,3	3,6	18	10	5,1
- 40	3,5	7,0	55	29	8,6
- 50	5,8	23	*	110	11,4
- 55	7,8	75	*	*	27
- 75	40	*	*	*	*

* = Limite de l'efficacité et/ou prédominance des effets secondaires toxiques.

15 Le tableau 1 fait apparaître les résultats suivants:
pour une légère baisse de tension artérielle (jusqu'à - 30 mm Hg), A, B et E possèdent encore une efficacité presque comparable, bien que déjà dans cet intervalle A se distingue de

façon surprenante comme étant la meilleure substance. Pour de plus fortes baisses de tension artérielle (et donc pour un plus fort accroissement de la contre-régulation), aussi bien B que E se montrent de moins en moins efficaces. A environ - 55 mm Hg, aussi bien B que E atteignent leur limite d'efficacité, c'est-à-dire que lorsqu'on continue d'accroître la dose, seul leur effet toxique s'accroît encore.

Comme il fallait s'y attendre, la préparation C (TMC) est nettement moins efficace et atteint déjà sa limite d'efficacité à - 40 mm Hg. Même D, mélange de NPS et de TMC (1:10) recommandé par MacRae (loc.cit.), est nettement moins efficace que NPS (B) seul. La limite d'efficacité se situe dans le cas de D à - 50 mm Hg, mais D est assurément nettement plus efficace que C (TMC seul).

Il est également surprenant que A présente une limite d'efficacité nettement plus élevée que toutes les autres substances, ou mélanges de substances.

Selon l'invention, on peut préparer le bis-(triméthaphan)-nitroprussiate de formule I et ses produits de solvation en faisant réagir une solution d'un nitroprussiate alcalin avec un sel de triméthaphan soluble et en séparant et isolant le produit difficilement soluble des sels plus facilement solubles qui l'accompagnent.

En pratique, cette réaction est conduite dans un solvant contenant le solvatagène désiré, en particulier en solution aqueuse ou dans une solution contenant de l'eau et/ou de l'alcool. Dans une variante préférée du procédé de l'invention, on fait réagir le nitroprussiate de sodium et le camphosulfonate de triméthaphan l'un avec l'autre en solution aqueuse.

L'invention concerne également les préparations pharmaceutiques qui contiennent la nouvelle substance active bis-(triméthaphan)-nitroprussiate (I) sous forme concentrée ou sous une forme diluée appropriée à des objectifs

d'infusion, un procédé pour leur préparation ainsi que leur application pharmaceutique.

Dans une variante préférée de son aspect de préparation pharmaceutique, l'invention concerne une solution de base concentrée de I dans l'éthanol à au moins 40% que l'on peut également préparer in situ à partir d'une quantité pesée de I (contenue par exemple dans un bocal à vis ou une ampoule sèche) et d'une faible quantité d'éthanol à au moins 40% (contenue par exemple dans une ampoule stérile), l'éthanol étant de préférence à 50 - 95%, en particulier à environ 60%. La quantité de solvant pour préparer la solution de base s'élève de préférence à au plus 20 ml, en particulier 2-5 ml.

A partir de la solution de base concentrée, on peut préparer, au lieu d'utilisation, une solution pour infusion diluée (à environ 0,01%) avec un liquide pour infusion habituel stérile, par ex. une solution de sel de cuisine à 0,9% ou une solution de glucose à 5%. Les solutions pour infusion diluées de la substance active I font également l'objet de l'invention.

Dans une autre variante préférée de son aspect de préparation pharmaceutique, l'invention concerne les mélanges de I avec un thiosulfate physiologiquement acceptable soluble dans l'eau ou l'éthanol aqueux, de préférence un thiosulfate alcalin, en particulier le thiosulfate de sodium ou son pentahydrate. Ces mélanges peuvent également se présenter soit déjà en solution concentrée dans l'éthanol à au moins 40% (p. ex. dans une ampoule de solvant), soit sous forme de mélange solide, de préférence très finement pulvérisé ou micronisé. Dans ce dernier cas, la préparation peut être complétée par une ampoule de solvant avec la quantité de solvant nécessaire pour préparer la solution de base concentrée, mais elle peut également être directement dissoute dans le liquide pour infusion.

Comme solvant préféré pour la préparation de

01

solutions concentrées des mélanges, on peut utiliser l'éthanol à au moins 40%, de préférence 45-60%, en particulier 50-55%.

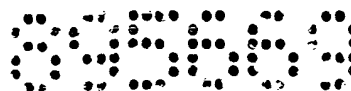
Le mélange de I et de thiosulfate doit se présenter de préférence au moins dans un rapport pondéral de 1:1 et de préférence au plus dans un rapport pondéral de 1:40 (pour les
5 mélanges solides) ou de 1:20 (dans le cas des solutions pour ampoules concentrées).

Les préparations pharmaceutiques pour infusion obtenues selon les procédés décrits plus loin à partir des
10 concentrés ou mélanges solides ci-dessus servent par exemple à abaisser de façon rapide et contrôlée la tension artérielle; elles servent pour obtenir une vaso-dilatation périphérique, pour éliminer les spasmes artériels et pour diminuer la consommation d'oxygène du myocarde et le travail du coeur
15 après infarctus du myocarde.

Le composé I contient l'anion nitroprussiate, qui est également présent dans le nitroprussiate de sodium.

Dans l'administration thérapeutique du nouveau composé I, le danger d'empoisonnement au cyanure est en effet
20 nettement plus faible, car I contient une fraction pondérale plus faible de radicaux cyanure (13,7%) que le NPS (43,6%) et en outre peut être dosé de façon plus faible que le NPS. Il existe cependant dans certaines circonstances (p. ex. chez les malades ayant un niveau de thiosulfate endogène très
25 abaissé ou à la suite d'un épuisement des réserves de thio-sulfate endogènes en cas d'application de longue durée, de doses élevées ou de surdosages effectués par erreur) toujours un danger latent d'accumulation de quantités dangereuses de cyanure dans le plasma. On sait également que des concen-
30 trations plasmatiques élevées de cyanure (supérieures à 10^{-5} µg/ml) peuvent nuire fortement à l'action vaso-dilatatrice du NPS (Amer. J. Physiol. 237, H 185 - H 190 (1979)). C'est pourquoi on rend les concentrations élevées de cyanure dans le plasma responsables de l'apparition d'une tachyphylaxie

an



pendant l'administration thérapeutique du NPS (Anesthesiology 51, 563-564 (1979)).

On sait également que l'on peut diminuer la toxicité du NPS p. ex. chez les souris et les lapins par infusion
5 simultanée de thiosulfate de sodium (J. Pill, P. Engeser, M. Höbel, V.A.W. Kreye, Toxicology Letters, Suppl. 1, 156, p 61 (1981)). Les auteurs qui viennent d'être mentionnés recommandent également d'utiliser le NPS et le thiosulfate de sodium en quantité stoechiométrique (1:5 moles) , c'est-à-
10 dire d'employer ces agents dans un rapport pondéral de 1:4,16 , le NPS étant employé sous forme de dihydrate (PM 298) et le thiosulfate de sodium sous forme de pentahydrate (PM 248,1).

L'application de thiosulfate comme antidote du cyanure est connue depuis longtemps et repose sur le fait que
15 le thiosulfate est le substrat de l'enzyme rhodanase qui transforme le cyanure en le thiocyanate peu toxique.

Il semble donc souhaitable d'appliquer également le composé I avec une quantité,équivalente à la quantité de cyanure biologiquement libérée, d'un thiosulfate soluble dans
20 l'eau.

Pour faciliter au médecin le contrôle du dosage correct, on ne peut employer qu'une préparation pharmaceutique homogène (mélange) composée de I et de thiosulfate qui est éventuellement déjà dissoute ou facile à dissoudre.

25 Comme thiosulfates on peut utiliser en principe tous les thiosulfates physiologiquement acceptables solubles dans l'eau et dans l'éthanol aqueux, comme les thiosulfates alcalins, p. ex. le thiosulfate de potassium ou le thiosulfate de sodium ou son pentahydrate. Pour des raisons pratiques
30 on doit cependant donner la préférence au thiosulfate de sodium, car il a été testé sur les plans pharmacologique et clinique, il est très peu toxique (DL_{50} chez les rats, i.v., 2500 mg/kg) et en outre on peut l'obtenir facilement.

De façon correspondante à la fraction de l'anion nitroprussiate, il peut se former à partir d'une mole de I (PM = 947) 5 moles de cyanure, pour la neutralisation desquelles 5 moles de thiosulfate suffisent théoriquement. Le rapport pondéral stoechiométrique de I au thiosulfate de sodium pentahydraté est donc de 1:1,31 et la quantité de thiosulfate de sodium pentahydraté équivalant au cyanure provenant de 50 mg de I ne s'élève qu'à 65,5 mg. Cette quantité est donc nettement plus faible que la quantité de thiosulfate de sodium pentahydraté théoriquement nécessaire pour 50 mg de NPS (208 mg).

Cependant on utilise le thiosulfate de sodium comme antidote du cyanure (c'est-à-dire pour le traitement des empoisonnements aigus par le cyanure) en un excès important, p. ex. à des doses allant de 1 g jusqu'à 12,5 g, qui sont à injecter en solution aqueuse et très lentement.

Cet excès est nécessaire dans les cas urgents d'empoisonnement aigu au cyanure, car le thiosulfate ne traverse les membranes biologiques que très lentement et doit cependant être disponible rapidement et en grande quantité. Cependant en cas d'application prophylactique la dose peut être réduite de façon très notable. D'un autre côté un certain excès est nécessaire, car le thiosulfate est excrété relativement rapidement par les reins. Il est donc recommandé d'utiliser une dose de thiosulfate plusieurs fois supérieure à la dose stoechiométrique calculée, p. ex. jusqu'à 2000 mg pour 50 mg de I (rapport pondéral 1:40).

Pour des raisons de stabilité de conservation, les préparations pour infusion sont souvent mises dans le commerce non sous forme de solutions, mais sous forme solide. Pour contrôler la parfaite conformité de la solution, il est habituel dans de tels cas de préparer une faible quantité de solution concentrée au moyen d'une ampoule de solvant livrée avec elle, immédiatement avant l'application, et de diluer

an

cette solution concentrée sur place à la concentration pour infusion.

Il se révèle que le thiosulfate convient certes pour la préparation d'une solution fondamentale aqueuse concentrée pure, mais non la substance active I ou ses mélanges avec le thiosulfate:

La figure 1 représente le volume de solution pour 50 mg de I à la température ambiante (22°C) dans des mélanges éthanol-eau de différentes concentrations.

Comme il apparaît d'après la fig. 1, pour préparer une solution de base concentrée de I il est nécessaire d'avoir de l'éthanol à au moins 40%. En revanche le thiosulfate de sodium n'est soluble que de façon très limitée dans l'éthanol à plus de 40%, en particulier aux températures inférieures à 50°C. Cependant les mélanges de I et de thiosulfate ne doivent pas être chauffés à plus de 50°C en solution, sinon le cation triméthaphan peut se décomposer.

Il fallait donc trouver un solvant physiologiquement acceptable dans lequel les mélanges de I et de thiosulfate dans un rapport pondéral d'environ 1:1 à environ 1:40 puissent se dissoudre à au moins 5-10% dans un intervalle de température qui pour des raisons pratiques doit être compris entre environ 15°C et environ 35°C. La solution concentrée doit en outre se dissoudre sans problème dans la quantité (250-1000 ml), nécessaire à la préparation de la dilution finale, de solution physiologique de sel de cuisine ou de solution de glucose isotonique (à 5%).

L'autre possibilité était de chercher un moyen permettant (tout en évitant la nécessité d'une solution de base) de dissoudre le mélange de I et de thiosulfate directement, rapidement et de façon fiable dans un grand volume des liquides pour infusion mentionnés ci-dessus.

On a maintenant trouvé que l'éthanol à 40-60% convient comme solvant pour la préparation de solutions

fondamentales concentrées de mélanges de I et de thiosulfate de sodium jusqu'à un rapport pondéral des composants du mélange de 1:20.

5 Par exemple le mélange de 50 mg de I et 1000 mg de thiosulfate de sodium pentahydraté se dissout

à 37°C dans 10 ml

à 25°C dans 12 ml

à 20°C dans 13 ml et

à 15°C dans 15 ml d'éthanol à 55%.

10 En-dessous des températures mentionnées il apparaît immédiatement une démixtion (deux phases), et au bout de quelque temps le thiosulfate cristallise.

15 La figure 2 représente les températures de démixtion d'une solution de 50 mg de I et de 1000 mg de thiosulfate de sodium pentahydraté dans l'éthanol à 55% en fonction de la concentration.

Dans l'éthanol à 50%, le même mélange se dissout déjà dans 8 ml à 25°C. Si cependant on refroidit à des températures inférieures à 22°C, il apparaît une démixtion.

20 Dans l'éthanol plus faible le thiosulfate est en effet plus soluble, mais I ne se dissout plus entièrement.

25 Si en revanche on réduit la quantité de thiosulfate dans le mélange, on peut également utiliser de l'éthanol à concentration plus faible ou plus élevée (à 40-70%) pour la préparation d'une solution fondamentale concentrée.

La figure 3 représente les températures de démixtion d'une solution de 50 mg de I et de 500 mg de thiosulfate de sodium pentahydraté dans l'éthanol à 50% en fonction de la concentration.

30 Comme le montre la fig. 3, un mélange dans un rapport pondéral de 1:10 (50 + 500 mg) dans l'éthanol à 50% est déjà très soluble:

A une température supérieure à 15°C, ce dernier mélange se dissout déjà, selon la fig. 3, dans 5 ml d'éthanol à 50%.

an

Les solutions alcooliques-aqueuses concentrées ainsi obtenues se dissolvent sans trouble lorsqu'on les verse dans 220 ml de solution de sel de cuisine à 0,9% ou de solution de glucose à 5%, ce qui prouve leur applicabilité pratique.

5 Etant donné que la faible quantité d'éthanol ne gêne pas dans l'infusion, mais a plutôt en outre une action légèrement vaso-dilatatrice, ceci est une solution acceptable du problème décrit ci-dessus.

10 Si la quantité de thiosulfate est portée à plus de 1000 mg pour 50 mg de I, on ne peut plus, à 15°C, préparer de solution de base concentrée dans des mélanges d'éthanol/eau à plus de 40%.

15 De façon surprenante on a cependant trouvé que dans ce cas une dissolution directe du mélange dans la quantité mentionnée de solution de sel de cuisine à 0,9% ou de solution de glucose à 5% est possible lorsqu'on l'utilise sous une forme très finement pulvérisée, de préférence sous forme micronisée. Il se révèle qu'un mélange micronisé de 50 mg de I et 2000 mg de thiosulfate de sodium pentahydraté se
20 dissout en quelques secondes dans 250 ml de solution de glucose à 5%, tandis qu'un mélange broyé de façon grossière ne se dissout qu'après avoir été agité pendant plus de 10 minutes.

Les procédés selon l'invention décrits permettent donc de transformer de façon fiable en solutions pour
25 infusions correspondantes aussi bien le composé I difficilement soluble dans l'eau que les mélanges de I et de thiosulfate.

Les mélanges ou solutions décrits ci-dessus peuvent être conservés sans autres additifs, dans l'obscurité et à la
30 température ambiante, et être utilisés en cas de besoin pour préparer des solutions d'infusion.

D'un autre côté, il est possible d'ajouter aux préparations de petites quantités de composés tampon (sels d'acides faibles, p. ex. phosphate de sodium primaire, citrates, ascorbates ou

an

p-hydroxybenzoates), qui peuvent simultanément fonctionner
comme anti-oxydants et/ou bactériostatiques. Le transvasement
peut également s'effectuer sous N_2 . On sait cependant que
les nitro-prussiates d'eux-mêmes ont une action faiblement
5 bactériostatique ou même, à une concentration plus élevée,
bactéricide. Par conséquent, l'addition des agents mentionnés
n'est pas absolument nécessaire.

L'invention est précisée par les exemples suivants,
qui ne doivent pas en limiter la portée. Dans ces exemples,
10 toutes les températures sont données en degrés centigrade.

21

Exemple 1

On dissout 29,8 g (0,1 mole) de nitroprussiate de sodium dihydraté dans 500 ml d'eau à la température ambiante. La solution brun rougeâtre obtenue (solution A) doit être protégée de la lumière.

On dissout 119,4 g (0,2 mole) de (+)-triméthaphan-camsylate dans 2000 ml d'eau, et on dispose cette solution dans un récipient de 3 litres à col large protégé de l'incidence de la lumière par une feuille d'aluminium. En agitant et en ajoutant de temps en temps des germes (ou en grattant de temps en temps) on verse goutte à goutte la solution A à la température ambiante. La vitesse de versement et d'agitation influence la taille des cristaux blancs à faiblement jaunâtres qui précipitent. On filtre les cristaux par succion, on les lave plusieurs fois avec de l'eau et on les sèche à l'obscurité sous vide à des températures inférieures à 50°.

Le composé obtenu, le (+)-bis-(triméthaphan)-nitroprussiate, n'est que très peu soluble dans l'eau, l'éthanol absolu et le cyclohexane, mais se dissout dans l'éthanol aqueux.

Si nécessaire, on peut recristalliser le composé à partir de l'éthanol aqueux ou du méthanol, le cas échéant en ajoutant du diéthyléther; par recristallisation à partir de l'éthanol à 70% on obtient de minces touffes d'aiguilles blanc jaunâtre de P_f 200-203° (déc.). Le composé est solvaté selon le solvant utilisé.

Analyse élémentaire (après séchage pendant 18 h à la température ambiante/ 10^{-3} Torr sur Siccapent):

$C_{49}H_{50}O_3N_{10}S_2Fe$ Poids moléculaire 947,0

Calculé: C 62,25; H 5,32; N 14,79; S 6,77; H_2O 0 (%)
Trouvé: 61,75; 5,48; 14,83; 6,89; 0,65 (%)

Nom systématique: (+)-bis-[(3aS,8aR,8bR)-1,3-dibenzyl-décahydro-2-oxoimidazo[4,5-c]thiéno[1,2-a]thiolium]-nitrosylpentacyanoferrate.

91

Exemple 2

On dissout 50 g de (+)-bis-(triméthaphan)-nitro-
prussiate à 25° dans 2,8 litres d'éthanol à 60%, puis on
complète à 3 litres, on filtre sur un filtre millipore et on
5 transfère à chaque fois 3 ml de solution dans des ampoules
de solvant stériles, faites de verre apyrogène brun.

Dans l'obscurité, la préparation peut également être
conservée à la température ambiante.

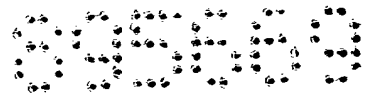
Pour préparer une solution pour infusion, on dis-
10 sout le contenu des ampoules dans au moins 220, au plus 900 ml
de solution stérile de sel de cuisine à 0,9% ou de solution
de glucose à 5% en agitant fortement et on complète les so-
lutions à 200, 500 ou 1000 ml. Les récipients et canalisa-
tions pour infusion doivent ou bien être enrobés d'une
15 feuille d'aluminium ou être faits d'une matière non translu-
cide .

La dose habituelle s'élève à 0,1-5 µg/kg.minute,
c'est-à-dire selon la concentration utilisée, à 0,5-100 µl/
kg.minute.

20 Exemple 3

On verse 50 mg de (+)-bis-(triméthaphan)-nitroprus-
siate finement pulvérisé dans une bouteille brune de 5 ml
stérilisée, pouvant être fermée avec un bouchon synthétique .
Dans une ampoule de solvant, on introduit 3 ml d'éthanol à
25 60%, on scelle et on stérilise. A la température ambiante et dans l'obscu-
rité, les deux substances se conservent très longtemps.
Immédiatement avant l'utilisation, on dissout la substance
active solide dans le solvant et on utilise la solution
de base ainsi obtenue pour préparer la solution pour
30 infusion.

Am

Exemple 4

On verse un mélange micronisé de 50 mg de (+)-bis(triméthaphan)-nitroprussiate et 2000 mg de thiosulfate de sodium pentahydraté dans une ampoule sèche brune ou un bocal à vis brun et on conserve à la température ambiante dans l'obscurité.

5

Immédiatement avant l'utilisation, on verse le mélange en agitant ou en secouant fortement dans un ballon jaugé avec au moins 220 ml, au plus 900 ml de solution de sel de cuisine à 0,9% ou de solution de glucose à 5%, et on complète à 250, 500 ou 1000 ml.

10

Exemple 5

On verse un mélange finement pulvérisé de respectivement 50 mg de (+)-bis(triméthaphan)-nitroprussiate et 250 mg de thiosulfate de sodium pentahydraté dans des ampoules de solvant de 5 ml brunes et on ajoute à chaque fois 5 ml d'éthanol à 55%. Après scellement on conserve les ampoules dans l'obscurité.

15

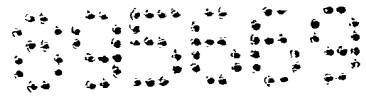
Exemple 6

On dissout un mélange micronisé de 25 g de (+)-bis-(triméthaphan)-nitroprussiate et 125 g de thiosulfate de sodium pentahydraté dans 2,5 litres d'éthanol à 50%, puis on complète à 3 litres, on filtre de façon stérile et on en verse avant de sceller à chaque fois 3 ml dans des ampoules de solvant brunes apyrogènes, stériles. On conserve les ampoules dans l'obscurité.

20

25

Immédiatement avant l'utilisation, on dissout le contenu d'une ampoule dans au moins 220 ml de solution de sel de cuisine à 0,9% ou de solution de glucose à 5%, et on complète à 250, 500 ou 1000 ml. La solution pour infusion



doit être protégée contre l'action de la lumière.

Si on choisit la concentration moyenne (c'est-à-dire si on complète à 500 ml), la dose pour infusion s'élève généralement 2-100 l/kg.minute.

5 Exemple 7

Une ampoule de solvant brune, contenant 50 mg de (+)-bis-(triméthaphan)-nitroprussiate, dissous dans l'éthanol à 60% , et une ampoule de solvant incolore contenant 250 mg de thiosulfate de sodium dans 3 ml d'eau sont emballées ensemble et conservées à l'abri de la lumière.

10

Immédiatement avant l'application, on dilue le contenu des deux ampoules avec un liquide pour infusion 250, 500 ou 1000 ml. La solution obtenue doit être protégée contre l'action de la lumière.

15

Exemple 8

25 mg de (+)-bis-(triméthaphan)-nitroprussiate finement pulvérisé sont mélangés à 12,5 g de glucose sèche; le tout est éventuellement repulvérisé, puis placé dans un sachet d'infusion de PVC stérile ou une grande ampoule sèche.

20

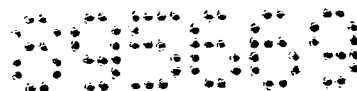
Pour préparer une solution d'infusion avec l'ampoule sèche, on dissout le contenu de l'ampoule dans 220 ml d'eau, puis on ajuste à 250 ml.

Pour préparer une solution d'infusion dans le sachet d'infusion, on dissout le contenu du sachet d'infusion par l'addition de 240 ml d'eau.

25

La solution d'infusion contient, dans les deux cas, le (+)-bis-(triméthaphan)-nitroprussiate à une concentration de 0,1 mg/ml ou 0,1 µg/µl et 5% de glucose.

an

Exemple 9

13,8 mg (52,8 μ moles) de nitroprussiate de sodium anhydre, 42,3 mg (105,6 μ moles) de chlorure de (+)-triméthaphan anhydre et 4,50 g de chlorure de sodium anhydre sont
5 mélangés, pulvérisés finement à l'abri de la lumière, puis placés dans une ampoule sèche ou un sachet d'infusion de PVC.

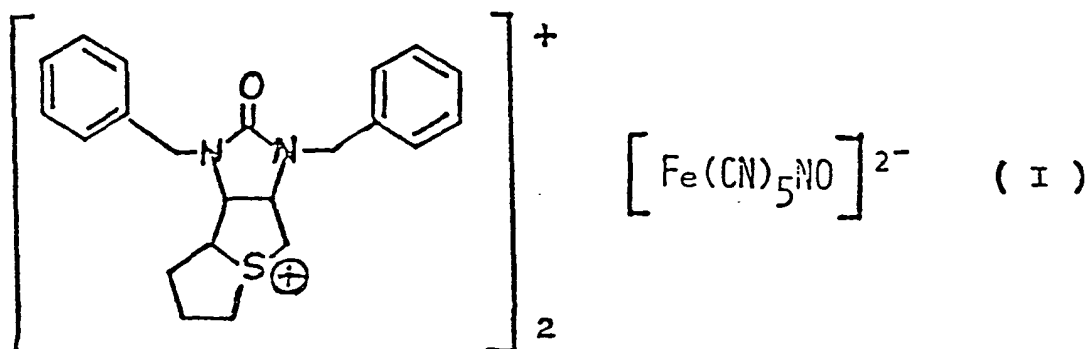
Pour préparer la solution d'infusion avec une ampoule sèche, on dissout son contenu dans 450 ml d'eau distillée, pour injection immédiatement avant l'emploi, en
10 ayant soin d'agiter ou secouer vigoureusement afin que le (+)-bis-(triméthaphan)-nitroprussiate finement dispersé qui se forme in situ ne puisse se déposer en particules grossières, puis on ajuste à 500 ml.

Pour préparer la solution d'infusion dans le
15 sachet d'infusion, on remplit le sachet de la quantité voulue d'eau (496 ml) et dissout le contenu en secouant.

La solution d'infusion contient, dans les deux cas, 0,9% de chlorure de sodium et le (+)-bis-(triméthaphan)-nitroprussiate dans une concentration de 50 mg/l ou
20 50 μ g/ml ou 0,05 μ g/ μ l.

REVENDEICATIONS

1. Bis-(triméthaphan)-nitroprussiate de formule



2. (+)-bis-(triméthaphan)-nitroprussiate.

3. Produits de solvatation de composés selon l'une des re-
5 vendications 1 ou 2.

4. Hydrates et alcoolates de composés selon l'une des
revendications 1 ou 2.

5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4 comme
substances actives pharmaceutiques.

10 6. Composés selon l'une des revendications 1 à 4 comme subs-
tances actives abaissant la tension artérielle, vaso-
dilatatrices et/ou soulageant le travail du coeur.

15 7. Procédé de préparation de composés selon l'une des
revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on fait réagir une
solution d'un nitroprussiate alcalin avec un sel de tri-
méthaphan soluble et en ce qu'on sépare et on isole le produit

an

difficilement soluble des sels plus facilement solubles qui l'accompagnent.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction dans un solvant contenant le solvatagène

5 désiré.

9. Procédé selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction dans une solution contenant de l'eau.

10. Procédé selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisé
10 en ce qu'on utilise une solution contenant de l'eau et/ou
de l'alcool.

11. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on fait réagir l'un avec l'autre du nitroprussiate de sodium et du camphosulfonate de triméthaphan en solution aqueuse.

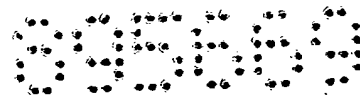
15 12. Préparations pharmaceutiques contenant un composé selon
l'une des revendications 1 à 4 comme substance active.

13. Préparations pharmaceutiques selon la revendication 12, caractérisées en ce qu'elles contiennent la substance active en solution concentrée ou en solution diluée appropriée à des buts d'infusion.

14. Préparations pharmaceutiques selon la revendication 13, caractérisées en ce que la substance active se présente en solution concentrée dans l'éthanol à au moins 40%.

15. Préparations pharmaceutiques selon l'une des revendications 12 à 14, caractérisées en ce qu'elles contiennent encore, outre la substance active, un thiosulfate physiolo-

on



giquement acceptable soluble dans l'eau ou l'éthanol aqueux.

16. Préparations pharmaceutiques selon la revendication 15, caractérisées en ce qu'elles contiennent, outre la substance active, du thiosulfate de sodium (ou son pentahydrate).

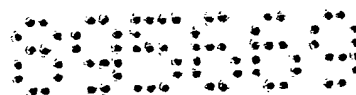
5 17. Préparations pharmaceutiques selon la revendication 16, caractérisées en ce qu'elles contiennent la substance active et le thiosulfate de sodium pentahydraté dans un rapport pondéral de 1:1 à 1:40.

10 18. Préparations pharmaceutiques selon la revendication 17, caractérisées en ce qu'elles contiennent la substance active et le thiosulfate de sodium pentahydraté dans un rapport pondéral de 1:1 à 1:20 sous forme de solution concentrée dans l'éthanol à 45-60%.

15 19. Préparations pharmaceutiques selon l'une des revendications 12, 15, 16 et 17, caractérisées en ce qu'elles se composent de deux récipients séparés, dont l'un contient la substance active ou un mélange de substance active et de thiosulfate de sodium (ou de son pentahydrate) dans un rapport pondéral de 1:1 à 1:20, de préférence sous une forme
20 finement divisée, et l'autre contient la quantité d'éthanol à au moins 40% nécessaire pour préparer une solution concentrée de la préparation.

25 20. Préparations pharmaceutiques selon la revendication 15, caractérisées en ce qu'elles contiennent la substance active et le thiosulfate sous la forme d'un mélange très finement divisé, de préférence micronisé.

21. Préparations pharmaceutiques selon l'une des revendications 12, 15, 16, 17 et 20, caractérisées en ce qu'elles



contiennent la substance active et le thiosulfate de sodium (ou son pentahydrate) dans un rapport pondéral de 1:1 à 1:40 sous une forme très finement divisée à micronisée.

- 5 22. Préparations pharmaceutiques contenant un mélange consistant d'un nitroprussiate d'alcali et d'un sel soluble de triméthaphan dans une relation molaire de 1:2, de la quantité de chlorure de sodium et/ou de glucose nécessaire pour la préparation d'une solution d'infusion, ainsi que, le cas échéant, d'un thiosulfate soluble, physiologiquement acceptable sous forme finement divisée ou micronisée.
- 10
23. Préparations pharmaceutiques selon la revendication 22, caractérisées en ce que le nitroprussiate d'alcali est le nitroprussiate de sodium ou de potassium et le sel de triméthaphan est le camsylate ou le chlorure.
- 15 24. Préparations pharmaceutiques selon l'une des revendications 22 ou 23, caractérisées en ce qu'elles contiennent du thiosulfate de sodium ou son pentahydrate.
- 20 25. Procédé de préparation d'une préparation pharmaceutique selon l'une des revendications 20 ou 21 directement soluble dans le liquide pour infusion, caractérisé en ce qu'on divise très finement ou qu'on micronise le thiosulfate cristallin en présence de la quantité prévue de substance active, et en ce qu'on le transvase de façon stérile.
- 25 26. Application de composés selon l'une des revendications 1 à 4 ou de préparations pharmaceutiques selon l'une des revendications 12 à 24 pour combattre ou prévenir les maladies.
- 30 27. Application de composés selon l'une des revendications 1 à 4 ou de préparations pharmaceutiques selon l'une des revendications 12 à 24 à l'abaissement contrôlé de la tension artérielle, à l'obtention d'une vaso-dilatation périphérique, à l'élimination de spasmes artériels et/ou à la réduction de la consommation myocardique d'oxygène et du travail du coeur après infarctus du myocarde.
- 

895589

28. Application des préparations selon l'une des revendications 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 et 21 à la préparation d'une solution pour infusion, caractérisée en ce qu'on prépare, soit, si nécessaire, de façon intermédiaire une solution de base concentrée à partir de la préparation, et en ce qu'on dilue celle-ci à la concentration pour infusion, soit en ce qu'on dissout directement la préparation dans une grande quantité d'un liquide pour infusion.

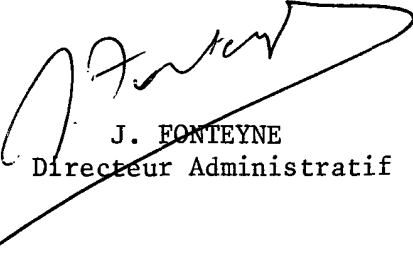
29. Application selon la revendication 28, caractérisée en ce qu'on utilise comme liquide pour infusion une solution physiologique de sel de cuisine ou une solution de glucose isoosmotique.

30. Application des préparations selon l'une des revendications 22 à 24 à la préparation d'une solution d'infusion, caractérisée en ce qu'on dissout la préparation directement avec la quantité voulue d'eau.

Bruxelles, le 21 janvier 1983.

P.P^{on} PRODUITS ROCHE S.A.

G. DEWEER
Attaché de Direction



J. FONTEYNE
Directeur Administratif

895569

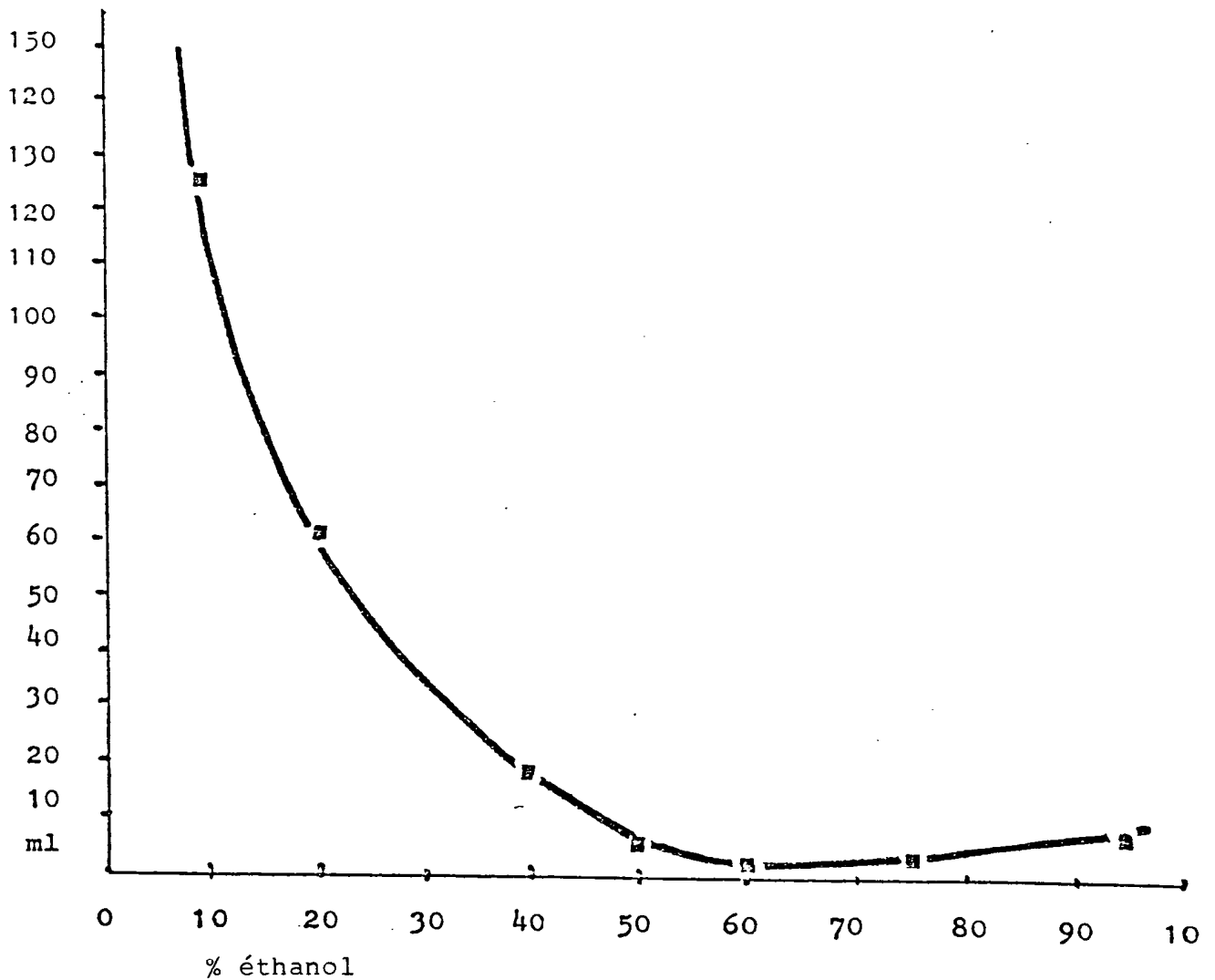


Figure 1

Volume de solution pour 50 mg I
à la température ambiante (22°) dans des mélanges
éthanol-eau de différentes concentrations

Bruxelles, le 21 janvier 1983.

P.P^{on} PRODUITS ROCHE S.A.

G. Deweer

G. DEWEER
Attaché de Direction

J. Fonteyne

J. FONTEYNE
Directeur Administratif

895889

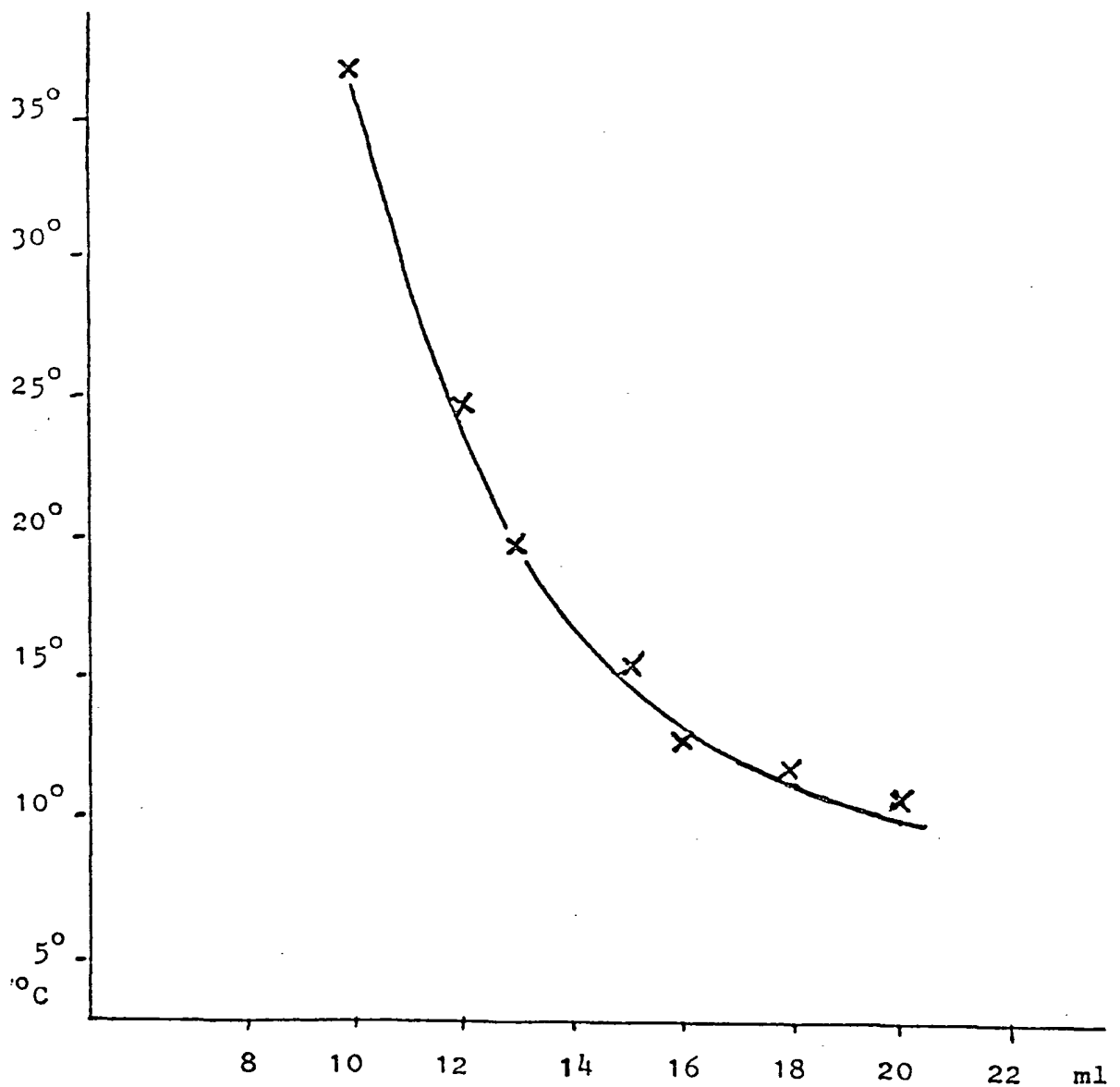


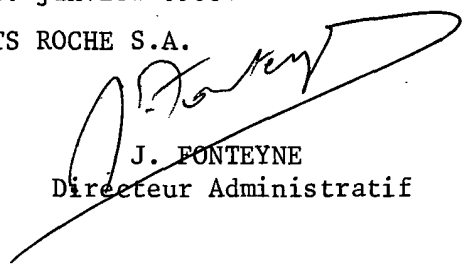
Figure 2

Température de démixtion d'une solution de 50 mg de I
et de 1000 mg de thiosulfate de sodium pentahydraté
dans l'éthanol à 55% en fonction de la concentration

Bruxelles, le 21 janvier 1983.

P.P^{on} PRODUITS ROCHE S.A.


G. DEWEER
Attaché de Direction


J. PONTEYNE
Directeur Administratif

005559

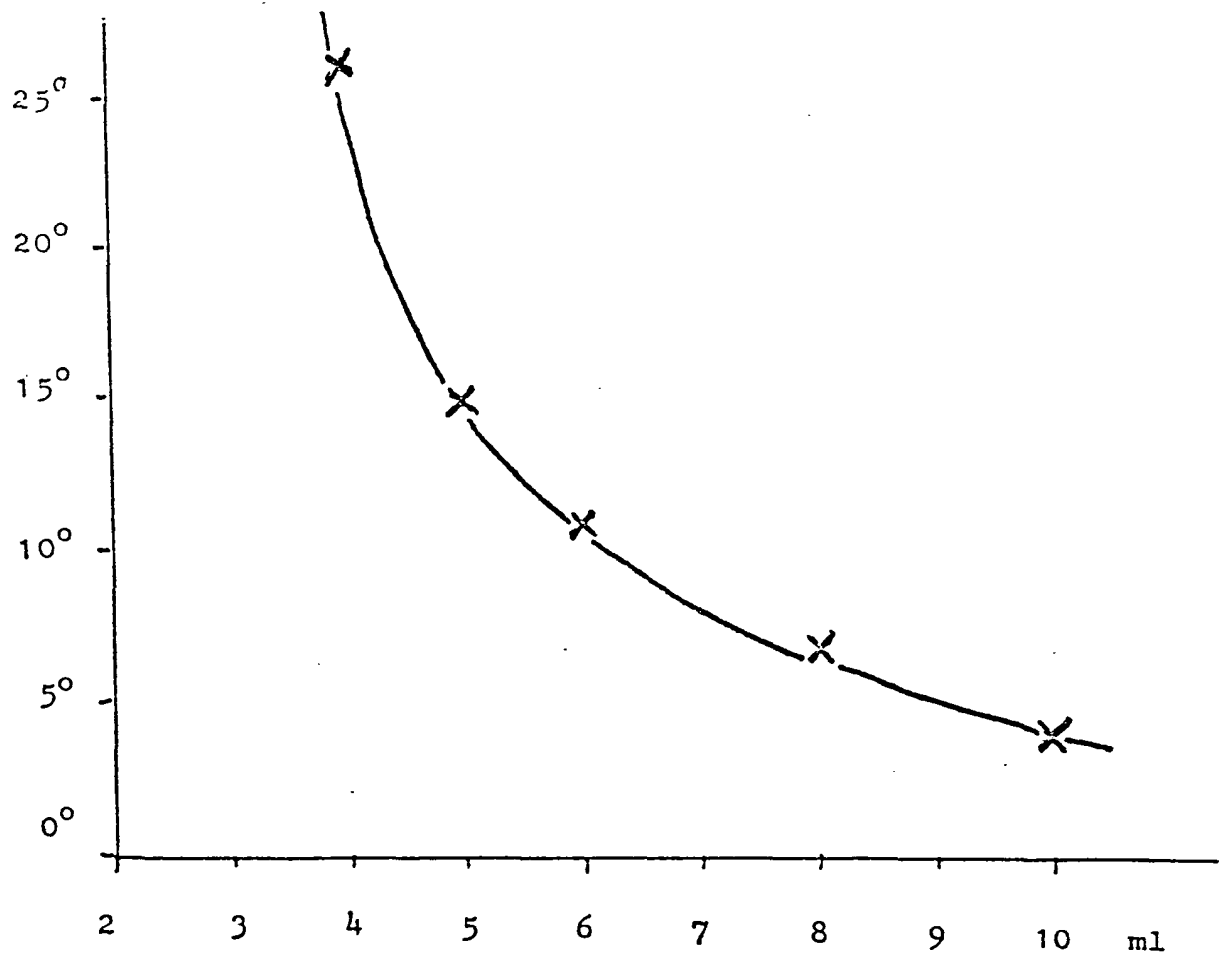


Figure 3

Température de démixtion d'une solution de 50 mg de I
et 500 mg de thiosulfate de sodium pentahydraté dans
l'éthanol à 50% en fonction de la concentration

Bruxelles, le 21 janvier 1983.

P.P^{on} PRODUITS ROCHE S.A.

G. Deweer
G. DEWEER
Attaché de Direction

J. Fonteyne
J. FONTEYNE
Directeur Administratif