

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 530 954**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **82 13232**

⑤① Int Cl³ : A 61 K 31/38 // C 07 D 335/06.

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 29 juillet 1982.

③③ Priorité

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 5 du 3 février 1984.

⑥③ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : ADIR. — FR.

⑦② Inventeur(s) : Jean Freyria et Brigitte Lantz.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ Composition pharmaceutique à base de 8-(3-tertbutamino, 2-hydroxy-propoxy)-thiachromanne.

⑤⑦ L'invention a pour objet une composition pharmaceutique
à propriété vasodilatatrice rénale.

Elle renferme à titre de principe actif le 8-(3-tertbutamino,
2-hydroxypropoxy)-thiachromanne ou un de ses sels d'addition.

Application en thérapeutique, en particulier dans l'insuffi-
sance rénale d'origine hypertensive.

FR 2 530 954 - A1

D

- 1 -

L'invention a pour objet une nouvelle composition pharmaceutique à base de 8-(3-tertbutylamino, 2-hydroxypropoxy) -thiachromanne.

L'invention consiste plus particulièrement en une composition pharmaceutique à propriété vasodilatatrice rénale renfermant comme principe actif le 8-(3-tertbutylamino, 2-hydroxypropoxy)-thiachromanne ou un de ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

Le composé utilisé selon l'invention a été décrit dans l'exemple 2 du brevet français n° 71.11445, publiée sous le n° 2092 004, dans lequel on lui décrit des propriétés bêta-bloquantes.

Or, la propriété vasodilatatrice rénale est complètement distincte des propriétés bêta-bloquantes décrites antérieurement dans le brevet précité et dans la publication Laubie et coll, C.R. Acad. Sci. 273 (D) 1234 (1971), et n'apparaît pas chez les bêta-bloqueurs connus, comme par exemple l'alprénolol, le propranolol, le practolol, etc...

La composition pharmaceutique possédant des propriétés selon l'invention renferme de 2 à 10 mg de 8-(3-tertbutylamino, 2-hydroxypropoxy)-thiachromanne ou un de ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique en mélange avec un excipient inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

Le 8-(3-tertbutylamino 2-hydroxypropoxy) thiachroman- ne désigné ci-après "THPT" contient un atome de carbone asymétrique dans la chaîne latérale. Il peut être dédoublé en donnant naissance à l'isomère droit et à

- 2 -

l'isomère gauche. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent renfermer à titre de principe actif l'un ou l'autre des isomères optiques.

En tant que sel d'addition avec un acide minéral on pourra citer le chlorhydrate, le bromhydrate, le phosphate, l'iodhydrate, ou le perchlorate ; en tant que sel d'addition avec un acide organique on pourra citer le formiate, l'acétate, le butyrate, le lactate, le tartrate, le pyruvate, le maléate ou le fumarate, le benzoate, le nicotinate, etc...

L'invention repose sur le fait qu'on a constaté que la composition selon l'invention augmente le débit de filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal, contrairement aux bêta-bloqueurs connus, en particulier, le propranolol, le pindolol ou l'oxprénolol, qui diminuent fortement ces activités (de l'ordre de 30 %) et rendent leur utilisation dangereuse, sinon impossible chez les insuffisants rénaux.

Les tests pharmacologiques et les essais cliniques effectués avec la composition mettent en évidence le fait que le THPT augmente significativement ces deux paramètres chez les malades hypertendus et ne les altère pas significativement chez les autres.

Par conséquent, la composition pharmaceutique selon l'invention trouve un emploi dans la prévention et le traitement de l'insuffisance rénale en particulier d'origine hypertensive, car il est bien connu que l'insuffisance rénale accompagne très souvent l'hypertension et en est une conséquence directe à plus ou moins long terme. Elle est également utilisable dans le traitement de l'artériosclérose, des séquelles d'accidents vasculaires, cardiaques ou cérébraux, des troubles de la circulation et du rythme cardiaque avec insuffisance rénale.

- 3 -

La composition pharmaceutique selon l'invention est de préférence destinée à l'administration par voie orale, ou éventuellement parentérale. Elle peut être présentée notamment sous forme de comprimés nus ou 5 enrobés, dragées, gélules, suspensions buvables, ou encore de solutés injectables conditionnés en ampoules, en flacons multidoses ou en seringues auto-injectables.

La composition pharmaceutique selon l'invention peut en outre contenir un ou plusieurs excipients, des agents 10 diluants, des agents liants, des agents d'adhésion ou des agents de délitement, des agents lubrifiants ou des agents épaississants. Parmi ceux-ci on citera les amidons, la fécule de pomme de terre, les celluloses naturelles ou chimiquement modifiées, la méthylcellulose, l'éthylcel- 15 lulose, le carbonate de calcium, le phosphate de magnésium. Pour les solutions ou suspensions on utilise de préférence l'eau ou les solutions salines comme véhicule ou comme solvant.

La posologie journalière de l'adulte s'échelonne 20 entre 2 et 10 mg par jour, de préférence en une seule administration.

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE : comprimés

25	(d,l)-THPT HCl.....	5 mg
	acide stérarique.....	49 mg
	cellulose microcristalline	33,3 mg
	carboxyméthyl amidon sodique	3 mg
	silice colloïdale	0,27 mg
30	lactose	37 mg
	glycerole.....	0,044 mg
	stéarate de magnésium	0,49 mg

- 4 -

	hydroxypropylméthylcellulose.....	0,75 mg
	laurylsulfate de sodium	0,035 mg
	oxyde de titane.....	0,14 mg
	phospate dicalcique.....	10 mg
5	polyoxyéthylèneglycol 6000	0,018 mg
	cire blanche.....	q.s.p.
	1 comprimé terminé à un poids moyen de 91 mg.	

ETUDE CLINIQUE

L'étude a porté sur 20 sujets répartis en 4 groupes
10 de 5 patients :

Groupe I :

malades hypertendus avec une insuffisance rénale
chronique organique ;

Groupe II :

15 malades hypertendus avec un débit de filtration
glomérulaire normal ;

Groupe III :

témoins normaux ;

Groupe IV :

20 malades avec une insuffisance rénale chronique organique
dont les chiffres de pression artérielle sont restés
normaux aussi bien en position couchée que debout :

Chaque patient reçoit le THPT sous forme de
comprimés pendant 15 jours, de J₁ à J₁₅. Un comprimé
25 contenant 5 mg de chlorhydrate de THPT est administré tous
les matins à l'heure du petit déjeuner. Le débit de
filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal sont
appréciés par les techniques classiques de clairance de
l'inuline et de l'acide para-amino-hippurique (PAH).
30 L'activité rénine plasmatique et l'aldostérone
plasmatique sont mesurées par méthode
radioimmunologique. Ces dosages sont effectués au jour₀ et

- 5 -

au jour quinze (J_0 et J_{15}) du traitement, et font l'objet d'une analyse statistique.

L'analyse des résultats montre :

- Chez les malades hypertendus en insuffisance rénale 5 chronique :

. une augmentation moyenne significative du débit de filtration glomérulaire de 11,70 % ($p < 0,05$)

. une augmentation moyenne significative du flux plasmatique rénal de 10,80 % ($p < 0,01$)

10 - Chez les malades hypertendus sans insuffisance rénale :

. une augmentation moyenne significative du débit de filtration glomérulaire de 29,71 % ($p < 0,01$)

. une augmentation moyenne significative du flux 15 plasmatique rénal de 34,78 % ($p < 0,01$)

- Chez les sujets normaux :

. une augmentation moyenne de débit de filtration glomérulaire de 2,95 % (N. S.) (Non Significative).

. une augmentation moyenne du flux plasmatique rénal de 1,94 % (N. S.)

- Chez les malades insuffisants rénaux chroniques 20 sans hypertension :

. une augmentation moyenne du débit de filtration glomérulaire de 9,15 % (N. S.)

- 6 -

. une diminution moyenne du flux plasmatique rénale de 7,4 % (N. S.)

En ce qui concerne l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie, nous observons après traitement un
5 abaissement des valeurs de base quelque soit le groupe étudié. Cette diminution moyenne est de 40 % en position couchée ($p < 0,001$) et de 58 % en position debout ($p < 0,001$) pour l'activité rénine plasmatique ; elle est de 37 % en position couchée (N. S.) et 42 % en position
10 debout ($p < 0,05$) pour l'aldostérone.

La pression artérielle systolique et diastolique diminuée significativement chez les patients hypertendus. La fréquence cardiaque moyenne s'abaisse sous traitement significativement dans tous les groupes. Le THPT est très
15 bien toléré, qu'il existe ou non une insuffisance rénale chronique, et n'entraîne pas d'effet secondaire ce qui lui confère une sécurité d'emploi.

- 7 -

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique à propriété vasodilatatrice rénale caractérisée en ce qu'elle renferme du 8-(3-tertbutylamino, 2-hydroxypropoxy) 5 thiachromanne ou un de ses sels d'addition à la dose de 2 à 10 mg en mélange ou en association avec un excipient inerte non toxique pharmaceutiquement acceptable.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle le principe actif est le chlorhydrate de 10 8-(3-tertbutylamino, 2-hydroxypropoxy) thiachromanne.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle l'excipient ou le véhicule est un de ceux adaptés à l'usage par voie orale.