

Brevet N° **84618**
 du **31 janvier 1983**
 Titre délivré: **- 8 SEP. 1983**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: TEE GREEN CROSS CORPORATION, 15-1, Imabashi-(1)
1-chome, Higashi-ku, Osaka, Japon, représentée par Monsieur
Jacques de Huyser, agissant en qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce trente-et-un janvier 1983 quatre-vingt-trois (3)
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
"Perfluorocyclo-amines et préparation en émulsion contenant (4)
ces perfluorocyclo-amines".

2. la délégation de pouvoir, datée de OSAKA le 20 janvier 1983
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le 31 janvier 1983.

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
voir au verso (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet déposée(s) en (7) au Japon
 le 30 août 1982 (No. 151098/82) (8)

au nom de la déposante (9)
est(istent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, bld. Royal (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois. (11)

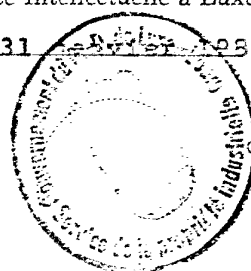
Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du:

31 janvier 1983

à 15 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 p. d. [Signature]

A 62907

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu représenté par un agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
 en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)
 pays — (8) date — (9) déposant original — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

- Kazumasa YOKOYAMA, Sanhaitsu 2-201, 7, Terauchi-2-chome, Soyenaka-shi, Japan
- Chikara FUKAYA, 11, Kemacho-2-chome, Miyakojima-ku, Osaka, Japan
- Yoshio TSUDA, 2-60, Isoshi-4-chome, Takarazuka-shi, Japan
- Taizo ONO, c/o THE GREEN CROSS CORPORATION, 1-47, Chuo-1-chome, Joto-ku, Osaka, Japan
- Yoshio ARAKAWA, 10-18-403, Esakacho-2-chome- Suita-shi, Japan
- Yoshihisa INOUE, 67 Yoshidanihonmatsucho, Sakyo-ku, Kyoto, Japan
- Youichiro NAITO, 24-9, Kitanakaburi-1-chome, Hirakata-shi, Japan
- Tadakazu SUYAMA, 3-7- Matsuigaoka-4-chome, Tanabecho, Tsuzuki-gun, Kyoto, Japan

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

D. 51.978

de la demande de brevet / du modèle d'utilité

JAPON

Du 30 août 1982



Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de: THE GREEN CROSS CORPORATION

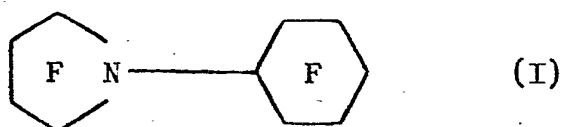
pour: Perfluorocyclo-amines et préparation en émulsion
contenant ces perfluorocyclo-amines.

Perfluorocyclo-amines et préparation en émulsion
contenant ces perfluorocyclo-amines.

La présente invention concerne de nouvelles
perfluorocyclo-amines utiles comme composants véhicu-
5 leurs d'oxygène, ainsi que des émulsions contenant
ces composés.

Plus spécifiquement, la présente invention
concerne des perfluorocyclo-amines répondant à la
formule générale :

10



dans laquelle n'importe quelle position peut facultati-
15 vement être substituée par un groupe perfluoromé-
thyle, de même que des émulsions thérapeutiques
fluorocarbonées pouvant véhiculer l'oxygène et conte-
nant ces composés comme composants véhicules d'oxy-
gène en vue de les utiliser pour sauver des patients
20 saignant abondamment, pour conserver un organe destiné
à la transplantation, etc.

Il a déjà été mentionné que les émulsions
fluorocarbonées pouvaient être utilisées comme pro-
duits de remplacement des globules rouges chez les
25 mammifères, ainsi que comme produits de perfusion
pour la conservation d'organes destinés à la trans-
plantation et, en particulier, pour les transfusions
en vue de véhiculer l'oxygène [Leland C. Clark, Jr.,
Becattini, F., Kaplan, S., "The Physiology of Synthe-
30 tic Blood, Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery",
volume 60, pages 757-773, 1970, Geyer, R.P., Fluoro-
carbon - Polyol Artificial Blood Substitutes, New
Engl. J. Med., volume 289, pages 1077-1082, 1973].

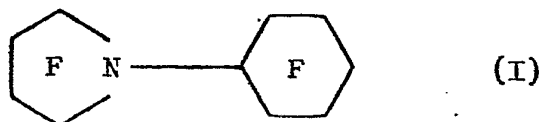
Toutefois, on ne peut dire que les émulsions
35 fluorocarbonées connues antérieurement sont pratiques

en raison de leur instabilité pharmaceutique et il s'avère nécessaire d'élaborer une préparation stable dans laquelle le diamètre des particules ne change pas au cours d'une période prolongée afin de pouvoir
5 utiliser les émulsions fluorocarbonées dans la pratique comme globules rouges artificiels.

Dans les émulsions fluorocarbonées, la granularité des particules joue un rôle important en ce qui concerne la toxicité et l'efficacité de l'émul-
10 sion. [Yokoyama, K., Yamanouchi, K., Watanabe, M., Murashima, R., Matsumoto, T., Hamano, T., Okamoto, H., Suyama, T., Watanabe, R., Naito, R., Preparation of Perfluorodecalin Emulsion, an Approach to the Red Cells Substitute, Federation Proceeding, volume 34, pages 1478-1483, mai 1975]. En d'autres mots, une
15 émulsion dont les particules ont un grand diamètre, est très toxique et le temps de séjour des particules dans le courant sanguin est également court. En conséquence, lorsqu'on utilise une émulsion fluorocar-
20 bonée comme globules rouges artificiels lors d'une transfusion destinée à sauver des patients saignant abondamment, les particules de cette émulsion doivent avoir un diamètre de $0,3\ \mu$ ou moins, de préférence, de $0,2\ \mu$ ou moins [demande de brevet japonais publiée
25 n° 22612/1973]. Hormis le diamètre des particules, afin d'utiliser un fluorocarbène constituant des globules rouges artificiels, le fluorocarbène administré dans la veine doit être éliminé rapidement du corps lorsqu'il a joué son rôle initial de véhiculeur
30 d'oxygène (brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.911.138, Leland C. Clark, Jr.). Le Docteur Clark a mentionné des composés tels que des composés organiques fluorés ayant une répulsion vis-à-vis du système réticulo-endothélial et il a établi une distinction entre ces
35 composés et les composés ayant une attraction vis-à-

vis du système réticulo-endothélial, ces composés étant caractérisés par la présence d'un atome tel que l'oxygène ou l'azote dans leur structure ou en raison de leur nature hétérocyclique.

5 La Demanderesse a effectué des études poussées pour découvrir des composés de perfluorocarbone satisfaisant aux nécessités ci-dessus et elle est parvenue à obtenir des composés que le Dr. Clark appelle "composés ayant une attraction vis-à-vis du
10 système réticulo-endothélial", c'est-à-dire les perfluorocyclo-amines de formule générale :



15 dans laquelle n'importe quelle position peut facultativement être substituée par un groupe perfluorométhyle ; la Demanderesse a également découvert que ces composés permettaient d'obtenir des émulsions
20 stables à long terme ayant des particules extrêmement fines et que, de manière inattendue, ces composés possédaient d'excellentes propriétés d'élimination. Dès lors, on a abouti à la présente invention.

25 Un objet de la présente invention est de fournir de nouvelles perfluorocyclo-amines, ainsi qu'une préparation thérapeutique en émulsion fluorocarbonée ayant la capacité de véhiculer l'oxygène et contenant un composé répondant à la formule générale (I) ci-dessus comme composant véhiculeur d'oxygène.

30 D'autres objets et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description ci-après. En ce qui concerne la formule générale (I), bien que la position de substitution du groupe perfluorométhyle ne soit pas particulièrement limitée,
35 il est préférable que le nombre de substituants soit

égal à 1.

On peut préparer le composé répondant à la formule générale (I) par fluoration d'un perhydro-composé correspondant au composé de formule générale (I). Comme procédés de fluoration, on peut mentionner, par exemple, les procédés de fluoration connus tels que le procédé de fluoration directe, le procédé de fluoration au cobalt, le procédé de fluoration électrolytique, etc.

Lors de la préparation du composé de formule (I), il est préférable d'adopter le procédé de fluoration électrolytique. On peut effectuer ce procédé, par exemple, en ajoutant, dans une cellule électrolytique, de l'acide fluorhydrique anhydre et un perhydro-composé comme matières de départ, en les mettant en solution par mélange, puis en soumettant la solution obtenue à une électrolyse. Normalement, la tension adoptée lors de l'électrolyse se situe entre 3 et 9 V, l'intensité de courant anodique, entre 1 et 300 A/dm² et la température de la cellule électrolytique, entre 4 et 10°C.

Le composé ainsi formé de formule générale (I), qui est insoluble dans l'acide fluorhydrique anhydre, précipite au fond de la cellule électrolytique.

L'isolation du composé de formule générale (I) hors du précipité, ainsi que son raffinage sont effectués, par exemple, en ajoutant, au précipité récupéré, un mélange de volumes égaux d'une solution alcaline aqueuse et d'un composé aminé, en soumettant tout le mélange à un reflux, puis en séparant le composé (I) de la couche inférieure (à ce moment, des composés partiellement fluorés sont dissous dans la couche d'amine), en lavant le composé (I) avec une quantité appropriée d'une solution aqueuse d'acétone

contenant de l'iodure de potassium pour éliminer des composés comportant des atomes d'azote se combinant avec des atomes de fluor, puis en effectuant une distillation fractionnée pour recueillir le composé de formule générale (I).

Les émulsions thérapeutiques perfluorocarbonées pouvant véhiculer l'oxygène sont connues en soi dans la technique et, partant, la caractéristique de la présente invention réside dans le choix des perfluoro-composés spécifiques, c'est-à-dire les composés de formule générale (I) comme composés de perfluorocarbone. En conséquence, au même titre que les préparations en émulsions perfluorocarbonées elles-mêmes suivant la présente invention, on peut également envisager celles semblables aux produits connus antérieurement. En d'autres mots, il s'agit d'émulsions huile-dans-eau dans lesquelles un perfluoro-composé est dispersé dans l'eau, tandis que la quantité du perfluoro-composé à incorporer est de 5-50% (en poids/volume), de préférence, de 10-40% (en poids/volume).

Lors de la préparation d'une émulsion, comme agent émulsionnant, on utilise un agent tensio-actif non ionique polymère, un phospholipide ou un produit analogue individuellement ou en combinaison, la quantité dans laquelle cet agent est ajouté, étant de 1-5% (en poids/volume).

L'agent tensio-actif non ionique polymère utilisé suivant la présente invention a un poids moléculaire de 2.000-20.000 ; à titre d'exemple, on mentionnera les copolymères de polyoxyéthylène/polyoxypropylène, les esters d'acides gras de polyoxyéthylène, les dérivés d'huile de ricin de polyoxyéthylène, etc. tandis que, parmi les phospholipides, il y a, par exemple, le phospholipide de vitelline, le phospholipide de soya, etc.

En outre, au besoin, on peut également ajouter, comme agent émulsionnant, par exemple, un acide gras contenant 8 à 22 atomes de carbone, en particulier, 14 à 20 atomes de carbone, ou un sel physiologiquement acceptable de cet acide [par exemple, des sels de métaux alcalins tels que les sels de sodium, de potassium, etc., ainsi que leurs monoglycérides]. Parmi les acides gras ci-dessus, il y a, par exemple, l'acide caprylique, l'acide caprique, l'acide laurique, l'acide myristique, l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide béhénique, l'acide palmitoléique, l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide arachidonique, leurs sels de sodium ou de potassium, leurs glycérides, etc. La quantité dans laquelle cet agent doit être ajouté, se situe entre 0,001 et 0,01% (en poids/volume).

Comme milieu, on peut utiliser une solution aqueuse physiologiquement acceptable, par exemple, l'eau physiologique, la solution de Ringer additionnée d'acide lactique, etc.

Au besoin, on peut, en outre, ajouter une quantité isotonique d'un agent isotonique tel que le glycérol afin de rendre l'émulsion isotonique, tandis que l'on peut utiliser un diluant du plasma tel que l'hydroxyéthylamidon, le dextrane, etc., afin de régler la pression osmotique du colloïde de l'émulsion.

On peut préparer les émulsions de la présente invention en mélangeant les composants respectifs dans n'importe quel ordre, en émulsionnant grossièrement et en homogénéisant avec un émulsionneur approprié (par exemple, un émulsionneur du type de Manton-Gaulin) jusqu'à ce que le diamètre des particules soit de 0,3 μ ou moins.

Les préparations en émulsions de perfluorocyclo-amines suivant la présente invention ont la capacité de véhiculer l'oxygène et, dès lors, elles sont utilisées, par exemple, pour les transfusions en vue de véhiculer l'oxygène (ce que l'on appelle les produits de remplacement des globules rouges), comme produits de perfusion pour la conservation d'organes, etc.

Lorsqu'on utilise la préparation en émulsion de perfluorocyclo-amine de la présente invention, par exemple, pour une transfusion en vue de véhiculer l'oxygène, on l'administre généralement par injection intraveineuse et le dosage pour un être humain adulte se situe entre 50 et 2.000 ml par dose.

La présente invention sera expliquée ci-après de manière plus détaillée en se référant aux exemples et aux exemples expérimentaux, mais il est entendu qu'elle n'y est nullement limitée.

Exemple 1

Comme cellule électrolytique, on a utilisé une cuve (réalisée en métal Monel) ayant une capacité de 1,5 litre et comportant des électrodes en nickel (pureté de 99,6% ou plus) (6 anodes et 7 cathodes) disposées alternativement avec un écartement de 1,7-2 mm et une surface anodique effective de 10,5 dm², un réfrigérant à reflux en cuivre étant également disposé au-dessus de cette cuve.

Dans cette cellule électrolytique, on a introduit 1,2 litre d'acide fluorhydrique anhydre et par électrolyse préliminaire, on a éliminé les impuretés (eau et acide sulfurique) présentes en très petites quantités. Ensuite, on a dissous 0,85 mole (130 g) de N-cyclohexylpyrrolidine dans l'acide fluorhydrique anhydre et, tout en faisant passer de l'hélium gazeux à un débit de 100 ml/min par la partie in-

férieure de la cellule, on a effectué l'électrolyse avec une intensité de courant anodique de 1-2 A/dm², à une tension de 4-6,2 V et à une température de bain de 4-10°C. On a poursuivi l'électrolyse pendant

5 1.051 A.h jusqu'à ce que la tension électrolytique atteigne 9 V. En outre, on a introduit 200 ml d'acide fluorhydrique anhydre par 24 heures. On a fait passer le gaz se dégageant au cours de l'électrolyse à travers un tube en fer garni de pastilles de

10 fluorure de sodium afin d'éliminer l'acide fluorhydrique anhydre entraîné, puis on l'a fait passer dans un piège refroidi avec un mélange de glace carbonique et d'acétone afin de le liquéfier et de le piéger ; on a ainsi obtenu 9,5 g d'un liquide incolore. D'autre part, la solution du bain de la cellule électro-

15 lytique s'est séparée en deux phases, la couche supérieure contenant du fluorure d'hydrogène et la couche inférieure, un composé fluoré. On a séparé la couche inférieure et elle pesait 263 g.

20 On a combiné le liquide recueilli en refroidissant le gaz dégagé dont question ci-dessus et le liquide de la couche inférieure de la cellule électrolytique, on y a ajouté des volumes égaux d'une solution aqueuse à 70% de KOH et de diisobutylamine et

25 l'on a effectué le chauffage à reflux pendant 7 jours. On a séparé le produit perfluoré au moyen d'un entonnoir de séparation, on l'a lavé avec une solution aqueuse d'acétone à 90% (en poids/volume) contenant 10% (en poids/volume) d'iodure de potassium, puis on

30 l'a soumis à une distillation fractionnée en utilisant un appareil équipé d'une colonne à âme tournante pour obtenir 44 g (rendement : 8%) de perfluoro-N-cyclohexylpyrrolidine (point d'ébullition : 145-152°C/760 mm de Hg). Le spectre d'absorption des rayons infrarouges, le spectre de résonance magnétique nucléaire F

35

et le spectre de masse ont confirmé que ce composé était le composé désiré, à savoir la perfluoro-N-cyclohexylpyrrolidine.

Exemples 2-6

- 5 Les composés perfluorés ci-après ont été préparés de la même manière qu'à l'exemple 1:
- la perfluoro-N-(3'-méthylcyclohexyl)pyrrolidine
(point d'ébullition : 156-165°C/760 mm de Hg),
- la perfluoro-N-cyclohexyl-2-méthylpyrrolidine
10 (point d'ébullition : 156-165°C/760 mm de Hg),
- la perfluoro-N-cyclohexyl-3-méthylpyrrolidine
(point d'ébullition : 156-165°C/760 mm de Hg),
- la perfluoro-N-(2'-méthylcyclohexyl)pyrrolidine
(point d'ébullition : 156-165°C/760 mm de Hg),
- 15 la perfluoro-N-(4'-méthylcyclohexyl)pyrrolidine
(point d'ébullition : 156-165°C/760 mm de Hg).

Exemple 3

- On a ajouté 400 g de phospholipide de vitelline à 8,5 litres d'une solution de Ringer additionnée
- 20 d'acide lactique et, au moyen d'un mélangeur, on a agité pour préparer une émulsion grossière, puis on y a ajouté 2,5 kg de perfluoro-N-cyclohexylpyrrolidine et l'on a à nouveau agité vigoureusement au moyen du mélangeur pour préparer une émulsion grossière. On
- 25 a déposé cette émulsion dans une cuve à liquide d'un émulsionneur à jet (fabriqué par "Manton-Gaulin Co.") et on l'a fait circuler tout en maintenant le liquide à une température de $50^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ pour effectuer l'émulsification. La concentration de la perfluoro-N-cyclo-
- 30 hexylpyrrolidine dans l'émulsion obtenue était de 27,3% (en poids/volume). Le diamètre des particules (mesuré par le procédé de sédimentation centrifuge) était de 0,05 à 0,25 μ . On a réparti cette émulsion dans des fioles pour injection que l'on a fermées au
- 35 moyen d'un bouchon et que l'on a soumises à une stéri-

lisation thermique dans un appareil rotatif ; on n'a observé aucun accroissement important du diamètre des particules.

Exemple 4

5 On a obtenu une émulsion par des procédés analogues à ceux de l'exemple 1, avec cette exception que la perfluoro-N-cyclohexylpyrrolidine a été remplacée par la perfluoro-N-(3'-méthylcyclohexyl)-pyrrolidine. Le diamètre des particules de l'émul-
10 sion ainsi obtenue était de 0,05 à 0,25 μ .

Exemple expérimental 1 - Stabilité des émulsions.

On a ajouté de l'eau à 20 g de chaque perfluorocyclo-amine choisie suivant la présente invention et à 4 g de phospholipide de vitelline pour porter le volume total à 200 ml, puis on a effectué
15 l'émulsification en utilisant un émulsionneur de "Manton-Gaulin" du type employé ci-dessus sous un courant d'azote et à une pression de 200-600 kg/cm², tout en maintenant la température du liquide à 40-45°C.
20 On a filtré chaque émulsion obtenue à travers un filtre à membrane de 0,65 μ , puis on a réparti chaque émulsion dans des fioles d'une capacité de 20 ml et, après avoir remplacé l'atmosphère par de l'azote gazeux, on a procédé à un traitement thermique à 100°C
25 pendant 30 minutes, puis on a conservé les fioles à une température ambiante de 4°C pour examiner la stabilité. Le diamètre des particules de l'émulsion a été mesuré par le procédé de sédimentation centrifuge suivant Yokoyama et al. [Chem. Pharm. Bull. 22 (12)
30 2966 (1974)] et, d'après les résultats obtenus, on a calculé la granulométrie moyenne des particules en utilisant un micro-ordinateur.

Les tableaux 1 et 2 indiquent les granulométries des particules de chaque émulsion de perfluorocarbène avant et après le chauffage, ainsi qu'après
35

chauffage et conservation à 4°C et à la température ambiante (15-28°C). Comme on le constate d'après les résultats, les émulsions suivant la présente invention sont très stables au chauffage et le chauffage n'exerce absolument aucune influence sur le diamètre moyen des particules. De plus, lors d'une conservation à 4°C après chauffage, on n'observe aucun accroissement du diamètre moyen des particules, même après 5 mois.

5

Tableau 1
Stabilité de l'émulsion de perfluoro-N-cyclohexylpyrrolidine

	Diamètre moyen des particules μ	Granulométrie des particules (% en poids)			
		$< 0,1 \mu$	$0,1-0,2 \mu$	$0,2-0,3 \mu$	$> 0,3 \mu$
Avant le chauffage	0,114	40,1	52,7	7,2	0
Immédiatement après le chauffage	0,115	39,1	56,9	4,0	0
Après 2 semaines					
à 4°C	0,114	40,3	58,4	1,3	0
à la température ambiante	0,122	39,6	58,6	1,8	0
Après 4 semaines					
à 4°C	0,113	39,0	58,1	2,9	0
à la température ambiante	0,122	33,1	60,9	6,0	0
Après 5 mois					
à 4°C	0,114	40,3	57,4	2,3	0

Tableau 2
Stabilité de l'émulsion de perfluoro-N-(3'-méthylcyclohexyl)pyrrolidine

	Diamètre moyen des particules μ	Granulométrie des particules (% en poids)			
		$< 0,1 \mu$	$0,1-0,2 \mu$	$0,2-0,3 \mu$	$> 0,3 \mu$
Avant le chauffage	0,133	28,0	62,7	9,3	0
Immédiatement après le chauffage	0,132	28,5	63,4	8,1	0
Après 2 semaines					
à 4°C	0,131	28,1	64,2	7,7	0
à la température ambiante	0,133	27,5	65,3	7,2	0
Après 4 semaines					
à 4°C	0,132	27,8	64,3	7,9	0
à la température ambiante	0,135	26,8	66,3	6,9	0
Après 5 mois					
à 4°C	0,133	27,0	65,1	7,9	0

Exemple expérimental 2 - Essai de toxicité aiguë

L'essai de toxicité aiguë a été effectué en utilisant les préparations de la présente invention qui sont indiquées dans le tableau 3 et qui ont été rendues physiologiquement isotoniques. Les animaux d'essai utilisés étaient des rats mâles de la famille "Wistar" (pesant 100-120 g). On a administré l'émulsion par voie intraveineuse et l'on a observé les animaux pendant une semaine après l'administration.

Avec une émulsion contenant de la perfluoro-N-cyclohexylpyrrolidine ou de la perfluoro-N-(3'-méthylcyclohexyl)pyrrolidine, on n'a observé aucun cas de mortalité à 100 ml/kg du poids du corps ; dès lors, la toxicité de ces émulsions est très faible.

Tableau 3

Composition			Taux, % (poids/ volume)
Composant huileux (9 volumes)	Composé perfluoré		30
	Agent émulsion- nant	Phospholipide de vitelline	4,0
Electro- lyte (1 volume)		NaCl	6,00
		NaHCO ₃	2,1
		KCl	0,336
		MgCl ₂ .6H ₂ O	0,427
		CaCl ₂ .2H ₂ O	0,356
		D-glucose	1,802
pH	8,0		

Exemple expérimental 3 - Répartition du composé per-
fluoré dans les organes

5 En utilisant des rats mâles de la famille
"Wistar" pesant 120-130 g, on a administré l'émul-
sion préparée à l'exemple 1 dans la veine caudale
[à 4 g/kg de perfluoro-N-hexylpyrrolidine] et, au
cours d'une période de 3 mois succédant à l'adminis-
tration, par chromatographie gazeuse, on a mesuré la
teneur de ce composé dans le foie, la rate et les
10 tissus gras suite à l'absorption.

Le tableau 4 indique la teneur de perfluoro-
N-hexylpyrrolidine absorbée dans chaque organe 1, 2
et 4 semaines, ainsi que 3 mois après l'administra-
tion. Le composé a été absorbé en plus grandes
15 quantités par l'organe réticulo-endothélial peu de
temps après l'administration, mais il a disparu rapi-
dement. On n'a observé aucune influence néfaste exer-
cée sur le foie ou la rate.

En conséquence, on a calculé que la demi-vie
20 de la perfluoro-N-hexylpyrrolidine était de 16 jours.

Tableau 4

	Organe	Durée après l'ad- ministration	Taux résiduel du composé perfluoro (%)
5			
	Foie	1 semaine	21,23
		2 semaines	13,63
		4 semaines	4,98
		3 mois	0,24
10			
	Rate	1 semaine	12,33
		2 semaines	10,49
		4 semaines	8,52
		3 mois	0,51
15			

Exemple expérimental 4 - Remarques anatomiques

A des rats mâles de la famille "Wistar" pesant 120-130 g, on a administré 4 g/kg de l'émulsion, de perfluorocyclo-amine préparée dans l'exemple 1 ou 2 et l'on a observé les organes disséqués au cours d'une période de 3 mois après l'administration, puis on a pesé les organes (foie et rate) afin de déterminer le poids par rapport au poids du corps.

Une, deux et quatre semaines, ainsi que trois mois après l'administration de l'émulsion, on a observé les organes importants, c'est-à-dire le poumon, le foie et la rate et l'on a observé que ce composé n'exerçait aucune influence sur les organes grâce à son élimination rapide.

REVENDICATIONS

1. Perfluorocyclo-amines répondant à la formule générale :

5



10

dans laquelle n'importe quelle position peut facultativement être substituée par un groupe perfluorométhyle.

2. La perfluoro-N-cyclohexylpyrrolidine.

3. La perfluoro-N-(3'-méthylcyclohexyl)-pyrrolidine.

15

4. La perfluoro-N-cyclohexyl-2-méthylpyrrolidine.

5. La perfluoro-N-cyclohexyl-3-méthylpyrrolidine.

6. La perfluoro-N-(2'-méthylcyclohexyl)-pyrrolidine.

20

7. La perfluoro-N-(4'-méthylcyclohexyl)-pyrrolidine.

25

8. Préparation en émulsion de perfluorocyclo-amine ayant la capacité de véhiculer l'oxygène, caractérisée en ce qu'elle comprend 5-50% (en poids/volume) d'une perfluorocyclo-amine de formule générale :



30

dans laquelle n'importe quelle position peut facultativement être substituée par un groupe perfluorométhyle, comme composant véhiculeur d'oxygène, 1-5% (en poids/volume) d'un agent émulsionnant, le reste étant constitué d'une solution aqueuse physiologique-

35

ment acceptable, les particules de cette émulsion ayant un diamètre de $0,3 \mu$ ou moins.

9. Préparation suivant la revendication 8, caractérisée en ce que la perfluorocyclo-amine est la
5 perfluoro-N-cyclohexylpyrrolidine, la perfluoro-N-(3'-méthylcyclohexyl)pyrrolidine, la perfluoro-N-cyclohexyl-2-méthylpyrrolidine, la perfluoro-N-cyclohexyl-3-méthylpyrrolidine, la perfluoro-N-(2-méthylcyclohexyl)pyrrolidine ou la perfluoro-N-(4'-méthylcyclohexyl)pyrrolidine.
10

10. Préparation suivant la revendication 8, caractérisée en ce que l'agent émulsionnant est un agent tensio-actif non ionique polymère et un phospholipide.

15 11. Préparation suivant la revendication 8, caractérisée en ce que, comme agent émulsionnant, on ajoute 0,001 - 0,01% (en poids/volume) d'un acide gras contenant 8 à 22 atomes de carbone ou d'un sel physiologiquement acceptable de cet acide.

20 12. Préparation suivant la revendication 8, caractérisée en ce qu'on ajoute une quantité isotonique d'un agent isotonique.

13. Préparation suivant la revendication 8, caractérisée en ce qu'on ajoute un diluant du plasma.

