

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 898.356

Classif. Internat.: A61K/CO7D

Mis en lecture le:

04-06-1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

*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 2 décembre 1983 à 11 h. 40
au Service de la Propriété industrielle*

ARRÊTE :

Article 1. Il est délivré à la Sté dite : SANDOZ S.A.
Lichstrasse, 35, CH-4002 Bâle (Suisse)

élisant domicile chez Sandoz S.A., Chaussée de Haecht, 226,
1030 Bruxelles

1.40-D
un brevet d'invention pour: Nouvelle association médicamenteuse à base d'un alcaloïde hydrogéné de l'ergot de seigle et d'héparine

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Allemagne (République Fédérale) le 10 décembre 1982, n° P 32 45 695.6 au nom de Sandoz Patent GmbH dont elle est l'ayant cause

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 4 juin 1984
PAR DELEGATION SPECIALE:
Le Directeur

L. WUYTS

00000000

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé a l'appui d'une demande
de

BREVET D'INVENTION

formée par

SANDOZ S.A.

pour

Nouvelle association médicamenteuse à base d'un alcaloïde
hydrogéné de l'ergot de seigle et d'héparine

Invention de: Hans BUEHLMANN et Dieter WELZEL

Revendication de la priorité de la demande de brevet déposée
en République Fédérale d'Allemagne le 10 décembre 1982 sous
le n° P 32 45 695.6 au nom de SANDOZ Patent GmbH.

Case: 118-5941

La présente invention a pour objet une nouvelle association médicamenteuse et des compositions pharmaceutiques utilisables pour la prophylaxie des thromboses, en particulier pour la prévention des thromboses post-opératoires.

5 L'héparine est un mucopolysaccharide dextrogyre fortement sulfaté, possédant des propriétés anticoagulantes spécifiques et est couramment utilisée entre autres dans la prévention des thromboses post-opératoires. Elle est un constituant naturel de divers tissus, en particulier le foie et les poumons, chez une variété de 10 mammifères et des préparations isolées à partir de différentes sources naturelles sont disponibles sur le marché, sous forme libre et sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable, par exemple sous forme de divers sels de métaux alcalins et alcalino-terreux.

15 L'héparine entière, c'est-à-dire telle qu'obtenue directement à partir de différentes sources naturelles selon les méthodes d'isolement habituelles, comprend des unités polymères de poids moléculaire non-uniforme couramment compris entre 6.000 et 20.000, le poids moléculaire moyen étant de 14.000 à 18.000, dans laquelle la chaîne polymère de base se compose de restes de 20 D-glucosamine et d'acide D-glucuronique. La constitution chimique et physique spécifique, par exemple le degré précis de sulfatation et les caractéristiques du poids moléculaire varient suivant la source, c'est-à-dire la matière animale dont elle provient, ainsi que des moyens précis d'isolement. Comme indiqué ci-après, diverses 25 techniques sont connues et ont été décrites dans la littérature pour l'obtention de préparations d'héparine d'un poids moléculaire moyen plus faible que les préparations d'héparine entière, par exemple obtenues directement de la source animale par d'autres moyens.

30 On sait également que l'administration d'héparine en association avec des alcaloïdes hydrogénés de l'ergot de seigle exerçant un effet vaso-constricteur, en particulier la dihydroergotamine, présente un avantage particulier en relation avec la prophylaxie des thromboses, spécialement la prévention des thromboses post-opératoires (voir par exemple la demande de brevet 35 britannique n° 1 557 331) et la thérapie à base d'héparine/

dihydroergotamine est à présent un traitement efficace et couramment suivi par les patients présentant des risques de thrombose, en particulier à la suite d'une opération grave. L'administration est généralement effectuée par voie parentérale, à savoir par injection intraveineuse, et diverses formulations présentant par exemple des caractéristiques de stabilité améliorées par rapport aux solutions simples destinées à une telle utilisation, sont décrites dans la littérature ou sont disponibles sur le marché (voir par exemple la demande de brevet américain N° 4 402 949).

Conformément à la présente invention on a maintenant trouvé de façon surprenante que lorsqu'on applique une thérapie combinée telle que décrite ci-dessus, on obtient des résultats particulièrement avantageux si l'héparine est une héparine à bas poids moléculaire. On a trouvé en particulier qu'en utilisant de l'héparine à bas poids moléculaire en association avec un alcaloïde hydrogéné de l'ergot de seigle exerçant un effet vaso-constricteur, en particulier la dihydroergotamine, à la place des préparations d'héparine entière utilisées habituellement, l'efficacité thérapeutique, à savoir la durée de l'effet anti-thrombotique, est fortement augmentée, la dose quotidienne d'héparine et d'alcaloïde hydrogéné de l'ergot de seigle nécessaire pour une thérapie prophylactique efficace pouvant être réduite de façon correspondante.

La présente invention présente ainsi le très grand avantage de permettre une réduction significative de la médication quotidienne nécessaire pour le traitement des patients. Tel que précédemment indiqué, étant donné que le traitement se fait généralement par injection intraveineuse, la présente invention présente donc également l'avantage de permettre la réduction du nombre d'injections quotidiennes et par là même réduit sensiblement les désagréments du patient. Ceci est particulièrement important dans le cas de patients devant subir ou ayant subi une opération grave.

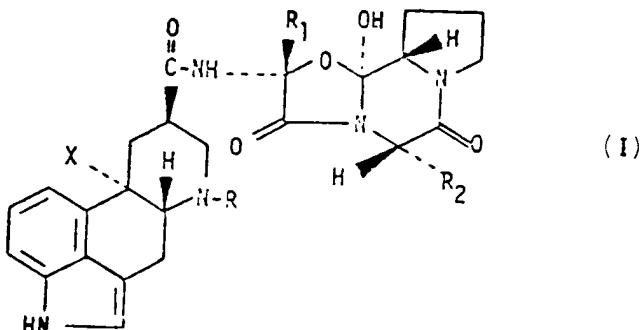
Conformément à ce qui précède, la présente invention concerne, à titre de médicament, l'association de:

- i) un alcaloïde hydrogéné de l'ergot de seigle exerçant un effet vaso-constricteur, ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé, et
- ii) une héparine à bas poids moléculaire ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

5 L'invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant les composants i) et ii) tels que définis ci-dessus.

Le composant i) du médicament et de la composition de
10 l'invention est avantageusement un alcaloïde hydrogéné de l'ergot de seigle de formule I

15



dans laquelle

20 R représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
R₁ représente un groupe méthyle, éthyle ou isopropyle,
R₂ représente un groupe isopropyle, sec.-butyle, isobutyle ou benzyle et
X représente l'hydrogène ou un groupe méthoxy,
25 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Le composant i) est de préférence la dihydroergotamine, la 6-nor-isopropyl-9,10-dihydro-2'β-méthyl-5'α-benzyl-ergopeptine ou la dihydroergovaline, ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ces composés, la dihydroergotamine et les sels d'addition d'acides de ce composé étant tout particulièrement préférés. Les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables appropriés sont, par exemple, les méthanesulfonates, maléates et tartrates, et, dans le cas de la dihydroergotamine, spécialement le méthanesulfonate.

Par l'expression "une héparine à bas poids moléculaire" on entend une héparine préparée par exemple par des procédés d'isolement ou de dépolymérisation tels que décrits ci-après, afin d'arriver à une réduction significative du poids moléculaire moyen comparé aux préparations d'héparine entière.

Les composants ii) tels qu'utilisés dans la présente invention ont de préférence un poids moléculaire moyen d'environ 10.000 ou moins, plus préféablement d'environ 8.000 ou moins. Cependant, le poids moléculaire moyen n'est de préférence pas inférieur à environ 4.000, plus préféablement pas inférieur à environ 5.000, tout particulièrement pas inférieur à environ 6.000. Les composants ii) spécialement préférés ont ainsi un poids moléculaire moyen compris entre environ 10.000 et environ 4.000, en particulier entre environ 8.000 et environ 5.000, par exemple d'environ 7.000 ± 1.000 ou d'environ 6.000 ± 1.000 . On préfère en outre que les composants ii) aient un poids moléculaire relativement uniforme, par exemple avec au moins 60 %, plus préféablement 80 % d'unités polymères ayant un poids moléculaire compris dans les limites de poids moléculaire moyen défini plus haut, c'est-à-dire un poids moléculaire de 10.000 ou moins.

Les sels pharmaceutiquement acceptables appropriés des héparines à bas poids moléculaire comme composants ii), sont par exemple le sel de calcium et le sel de potassium, en particulier le sel de sodium.

L'héparine à bas poids moléculaire ou le sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé utilisé comme composant ii), peuvent être obtenus selon des méthodes connues, par exemple par isolement de fractions à bas poids moléculaire à partir de préparations d'héparine entière, par exemple par précipitation fractionnée et filtration, par exemple tel que décrit dans la demande de brevet allemand DOS 29 45 591, ou par dépolymérisation de fractions à poids moléculaire élevé d'héparine entière, par exemple par scission chimique, comme décrit par exemple dans le brevet belge N°. 888 864 ou dans la demande de brevet européen N°. 27 089. Alternativement, les composants ii) peuvent être obtenus par

combinaison de telles techniques, par exemple par séparation d'héparine à bas poids moléculaire à partir de préparations d'héparine entière, puis dépolymérisation des fractions restantes d'héparine à poids moléculaire plus élevé pour obtenir de l'héparine supplémentaire à bas poids moléculaire et, éventuellement, le mélange des deux préparations d'héparine à bas poids moléculaire ainsi obtenues.

Lorsque l'héparine à bas poids moléculaire est préparée par scission chimique, les restes des chaînes individuelles peuvent subir certaines modifications chimiques en particulier une dé-sulfatation. Lorsque de telles modifications ont lieu sur le produit destiné à être utilisé selon la présente invention, les composants ii) ainsi produits peuvent, si nécessaire, être ultérieurement reconstitués ou modifiés de façon appropriée selon des techniques connues, par exemple de manière analogue à celle décrite dans le brevet belge N°. 888 864.

Lorsque les préparations d'héparine à bas poids moléculaire obtenues par scission chimique sont utilisées dans les compositions de l'invention, il s'agit de préférence de préparations n'ayant subi aucune ou essentiellement aucune autre modification chimique.

Les composants i) et ii) sont avantageusement présents dans un rapport de 1 mg du composant i): 300 à 70.000 (par exemple 500 à 70.000), de préférence 300 à 35.000 UI du composant ii). Les composants i) et ii) sont plus préférablement présents dans un rapport de 1 mg du composant i): 1.000 à 20.000 (par exemple 2.000 à 20.000), tout particulièrement 1.000 à 10.000 UI du composant ii). Lorsque le composant i) et/ou ii) est présent sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable, on utilise la quantité équivalente de sel fournissant les rapports indiqués.

Comme indiqué précédemment, les compositions de l'invention seront généralement administrées par injection. Pour une application directe elles seront donc sous forme liquide. Bien que, par exemple, de simples solutions aqueuses ou hydroalcooliques soient possibles, elles ne sont généralement pas préférées car, en

l'absence de stabilisants, les composants i) et ii) réagiront pour former des sels difficilement solubles qui précipitent de la solution. De ce fait, de simples solutions ne peuvent pas être conservées au delà de quelques heures et ont donc une valeur 5 pratique limitée.

Les compositions préférées selon la présente invention sont des solutions stabilisées du type de celles décrites dans le brevet américain n° 4 402 949 déjà cité, utilisant par exemple un composant supplémentaire iii) qui est un sel de calcium ou de 10 magnésium de l'acide éthylènediamine-tétraacétique (EDTA) pharmaceutiquement acceptable, en tant que stabilisant. Pour de telles solutions, le milieu solvant comprend de préférence iv) de l'eau et v) un mono- ou polyalcool.

Les sels de magnésium ou de calcium de l'EDTA indiqués 15 comme composant iii) sont les sels mono-magnésiens ou mono-calciques, y compris les sels poly-métalliques pharmaceutiquement acceptables comprenant du magnésium ou, de préférence, du calcium avec des ions métalliques monovalents, par exemple les ions sodium ou potassium. Le sel d'EDTA préféré pour une 20 utilisation selon l'invention est le sel mono-calcique disodique (CaNa_2 EDTA) aussi connu sous le nom de calciumtitriplex. Le sel mono-magnésien dipotassique (MgK_2 EDTA) peut aussi être mentionné.

Le composant iii) est de préférence présent en une 25 quantité comprise entre environ 1 et environ 50 mg, plus préférablement de 1 à 25 mg, tout particulièrement de 1 à 10 mg, basée sur une quantité de 5.000 UI du composant ii).

Lorsque le milieu solvant comprend les composants iv) et v), c'est-à-dire comme diluant ou véhicule, ils représentent de préférence respectivement de 45 à 72% et 28 à 55%, basé sur le 30 volume total de la composition.

Les composants v) préférés sont l'éthanol, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol (avantageusement d'un poids moléculaire moyen d'environ 400), le diéthylèneglycol, le triéthylèneglycol et le glycérol, ainsi que les mélanges de ces 35 composés. Plus préférablement, le composant v) comprend un mélange

a) d'éthanol et b) de triéthylèneglycol ou un mélange c) de glycérol et d) de propylèneglycol. Dans de tels mélanges, a) et b) sont de préférence présents dans un rapport pondéral de 1:6 à 10, plus préféablement 1:8, et c) et d) sont de préférence présents dans un rapport pondéral de 1:8 à 12, plus préféablement 1:10.

Selon une variante préférée de l'invention, les solutions ci-dessus contiennent également comme autre composant vi), un anesthésique physiologiquement acceptable. Les composants anesthésiques vi) sont de préférence des "anesthésiques acétanilides" terme sous lequel on entend tout membre de la classe des dérivés de l'acétanilide physiologiquement acceptables exerçant une activité anesthésique, y compris les divers dérivés connus du 2-amino-N-phényle-acétanilide actifs comme anesthésiques, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Les anesthésiques acétanilides préférés sont le 2-(diéthylamino)-N-(2,6-diméthylphényl)-acétamide (aussi connu sous le nom de lidocaïne), le 2-(butylamino)-N-(2-chloro-6-méthyl-phényl)-acétamide (aussi connu sous le nom de hostacaïne) et l'ester méthylique de l'acide 2-(2-diéthylamino-acétamido)-m-tolue (aussi connu sous le nom de baycaïne). Les sels pharmaceutiquement acceptables couramment utilisés pour de tels anesthésiques acétanilides comprennent, par exemple, les chlorhydrates. Lorsque le composant vi) est présent, il représente de préférence de 1 à 2% en poids du poids total de la composition.

Les solutions de la présente invention, destinées par exemple aux injections, ont de façon appropriée un pH de 4 à 6.

Il convient de noter que bien que les solutions, par exemple comme décrit plus haut, soient généralement celles convenant le mieux et qui sont préférées, la présente invention comprend aussi d'autres formes appropriées de compositions contenant les composants i) et ii), telles que les préparations lyophylisées, par exemple celles que l'on met en solution ou sous une autre forme liquide appropriée, avant l'administration. Les compositions de l'invention peuvent contenir tout autre additif désiré, par exemple des véhicules, diluants, stabilisants, agents de conservation, colorants et agents tensio-actifs connus.

La nouvelle association, par exemple sous forme d'une composition pharmaceutique telle que décrite précédemment, est indiquée pour l'utilisation dans la prophylaxie des thromboses, en particulier dans la prévention des thromboses post-opératoires.

5 Les propriétés avantageuses de la nouvelle association par rapport à celles précédemment utilisées peuvent, par exemple, être mises en évidence par des essais cliniques, par exemple à l'aide de l'essai de fixation du fibrinogène marqué à l'iode 125 décrit par K.H. Frey et coll. [Med. Klin., 70 (1975), pp. 1553-1558], essai
10 dans lequel on effectue chez les patients une mesure externe de la radioactivité du fibrinogène marqué à l'iode 125 qui est concentré sélectivement dans la matière thrombotique des veines de la jambe.

Les patients devant subir une opération grave, par exemple une chirurgie plastique de l'articulation de la hanche, 15 reçoivent par voie parentérale 100 μ ci de fibrinogène marqué à l'iode 125 la veille de l'opération et on mesure quotidiennement sur les jambes la radioactivité du fibrinogène marqué à l'iode 125 pendant les 2 à 3 semaines qui suivent l'opération. L'injection de fibrinogène est répétée 8 à 10 jours après l'administration initiale 20 si la radioactivité mesurée est faible. On utilise un compteur Logic 121 pour enregistrer la radioactivité, le comptage étant effectué selon la méthode décrite par Kakkar et coll. [Lancet, 1 (1970), p.540]. La thrombose veineuse profonde (TVP) est diagnostiquée si le comptage sur n'importe quel site diffère de 20% 25 ou plus de ceux situés en un point adjacent sur la même jambe ou situé à un endroit identique sur l'autre jambe, et si cette différence persiste ou augmente dans les 24 heures qui suivent.

Dans un tel essai clinique, les patients sont répartis en deux groupes. Le Groupe 1 reçoit 0,5 mg de méthanesulfonate de 30 dihydroergotamine et 2.500 UI d'héparinate de sodium à bas poids moléculaire (poids moléculaire moyen d'environ 7.000 \pm 1.000)

administrés par voie intraveineuse 1 fois par jour sous forme d'une solution stabilisée. Le Groupe 2 reçoit 0,5 mg de méthanesulfonate de dihydroergotamine et 5.000 UI d'héparinate de sodium entier aussi administrés par voie intraveineuse 2 fois par jour sous forme 5 d'une solution stabilisée. Les résultats du Groupe 1 recevant la composition selon la présente invention sont comparés avec ceux du Groupe 2 recevant la thérapie habituelle. On a trouvé que la réduction de l'incidence de la TVP sur les deux groupes était équivalente.

10 Des résultats comparables à ceux obtenus dans l'essai clinique ci-dessus avec une injection quotidienne d'une seule dose comprenant 0,5 mg de méthanesulfonate de dihydroergotamine et 2.500 UI d'héparinate de sodium à bas poids moléculaire (7.000 ± 1.000), peuvent également être obtenus lorsque la dose d'héparine à bas 15 poids moléculaire est réduite à 1.500 UI.

La dose quotidienne indiquée pour les compositions de l'invention sera en conséquence de l'ordre du 1/3 des doses 20 quotidiennes utilisées avec les compositions connues contenant de l'héparine entière ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, avec en outre une réduction de la dose habituelle d'héparine, par exemple une réduction à 1.500 UI par jour étant possible. Ainsi, la dose quotidienne indiquée pour le composant i) sera de l'ordre d'environ 0,2 à environ 1,5 mg, par exemple environ 25 0,5 mg, et pour le composant ii) d'environ 1.000 à environ 10.000 UI, par exemple environ 1.500 à environ 5.000 UI. Si nécessaire, la dose quotidienne peut être administrée en doses fractionnées, par exemple 2 à 4 fois par jour. Cependant, elle est administrée de préférence en une seule dose 1 fois par jour, par exemple sous forme 30 d'une dose unitaire. Si nécessaire, les composants i) et ii) peuvent aussi être administrées séparément.

Les doses unitaires appropriées pour les compositions de l'invention, par exemple pour les solutions injectables stabilisées telles que décrites plus haut comprenant par exemple les composants iii), iv), v) et, éventuellement, vi), comprennent les ampoules à 5 injection et les seringues à usage unique contenant une quantité prédéterminée de la composition. De telles doses unitaires contiennent de façon appropriée environ 0,2 à environ 1,5 mg, de préférence environ 0,5 mg, du composant i) et d'environ 1.000 (par exemple environ 1.500) à environ 10.000 UI, de préférence environ 10 1.500 UI (par exemple environ 2.500) à environ 5.000 UI du composant ii). Plus préférablement elles contiennent environ 0,5 mg du composant i) et environ 1.500, environ 2.500 ou environ 5.000 UI du composant ii).

L'invention concerne également un procédé de préparation 15 d'une composition pharmaceutique selon l'invention, procédé selon lequel on mélange intimement le composant i) avec le composant ii), par exemple le composant i) avec le composant ii) en solution dans un milieu solvant pharmaceutiquement acceptable. Lorsque les solutions sont préparées avec les composants supplémentaires iii), 20 iv) et v) et, éventuellement, vi) tels que décrits plus haut, le procédé est avantageusement effectué par étapes comprenant 1) la préparation d'une solution du composant i) et, éventuellement, du composant vi) dans un milieu solvant contenant le composant v); 25 2) la préparation d'une solution du composant ii) et du composant iii) dans un milieu solvant contenant le composant iv); 3) la combinaison des solutions obtenues par l'intermédiaire des étapes 1) et 2), et 4) éventuellement l'addition supplémentaire du composant iv) et/ou 30 v).

Pour la préparation des solutions, le procédé de l'invention est effectué de préférence sous gaz protecteur, par exemple sous atmosphère de CO₂. Si le pH de la solution obtenue n'est pas de l'ordre de 4 à 6, on l'ajuste de préférence à cet ordre de grandeur, par exemple par addition d'une quantité appropriée d'un acide pharmaceutiquement acceptable, par exemple un acide organique pharmaceutiquement acceptable. Lorsqu'on utilise un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable comme composant i), l'acide ajouté correspondra de préférence au sel employé. Ainsi, lorsque le composant i) est sous forme de méthanesulfonate, tout réglage nécessaire du pH sera effectué de préférence par addition d'acide méthane-sulfonique.

La composition obtenue peut être mise sous forme d'une dose unitaire telle que décrite plus haut, par exemple dans le cas de solutions injectables, par remplissage des ampoules après filtration, de préférence sous gaz protecteur, par exemple sous atmosphère de gaz carbonique.

La présente invention a également pour objet un conditionnement ou système de conditionnement unitaire adapté pour une présentation ou administration simultanée des composants i) et ii) mentionnés plus haut, lesdits composants étant contenus à part dans ledit conditionnement ou système de conditionnement. Les composants i) et ii) sont chacun avantageusement contenus dans le conditionnement ou système de conditionnement sous forme de doses unitaires, les quantités de composants i) et ii) dans chaque

dose unitaire étant, par exemple, telles que spécifiées plus haut, c'est-à-dire comprenant tout particulièrement environ 0,5 mg du composant i) et 1.500, 2.500 ou 5.000 UI du composant ii). Le conditionnement ou système de conditionnement contient de préférence 5 les instructions pour l'administration simultanée d'une quantité prédéterminée de chacun des composants i) et ii).

Le système de conditionnement approprié selon la présente invention comprend des seringues multiples, par exemple à deux compartiments, dans lesquelles les composants i) et ii) se trouvent 10 dans des compartiments séparés et adaptés pour une administration par injection simultanée ou immédiatement consécutive des composés contenus. De telles seringues à deux compartiments sont connues.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée.

15 EXEMPLE 1

Procédé pour la préparation d'héparinates de sodium à bas poids moléculaire ayant un poids moléculaire moyen d'environ 6.000 à environ 9.000

On dissout 1.000 g d'héparinate de sodium entier ayant un 20 poids moléculaire moyen de 15.000 dans 6,66 litres d'eau distillée, on ajuste le pH à 2,7 par addition d'environ 145 ml d'HCl à 25%, et on fait passer le tout à travers un filtre plié N° 520 b 1/2 (Ø 320 mm) de la firme Schleicher et Schüll. On pompe le filtrat obtenu à travers une membrane de filtration moléculaire ayant une limite 25 d'exclusion d'unités de poids moléculaire de 10.000 (filtre cassette Pelllicon: catalogue n°. PT GC 00001 de la firme Millipore), à la température ambiante et à l'abri de la lumière. Les conditions suivantes sont réunies:

Pression d'entrée:	3,2 x 10 ⁵ Pa.
Pression sur le résidu:	1,2 x 10 ⁵ Pa.
Débit total:	environ 200 ml/min.
Débit du résidu:	environ 196 ml/min.
5 Débit du filtrat:	environ 4 ml/min.

Après pompage pendant 1 heure, le filtrat est dirigé vers un récipient séparé et est recueilli. On arrête la filtration après environ 24 heures. On réajuste le pH du filtrat (environ 1000 - 1200 ml) à la valeur du pH de la solution d'héparinate de sodium entier d'origine (environ pH 7) par addition d'environ 3 ml de NaOH aqueux à 30%. Cette solution constitue la FRACTION I.

On ajuste le pH du résidu à 3,5 en ajoutant environ 10 ml de NaOH aqueux à 30% et on refiltre pendant environ 24 heures sous les mêmes conditions qu'indiquées précédemment. On ajuste le pH du filtrat (environ 800 ml) à la valeur du pH de la solution d'héparinate de sodium entier d'origine (environ pH 7) par addition de NaOH aqueux. Cette solution constitue la FRACTION II.

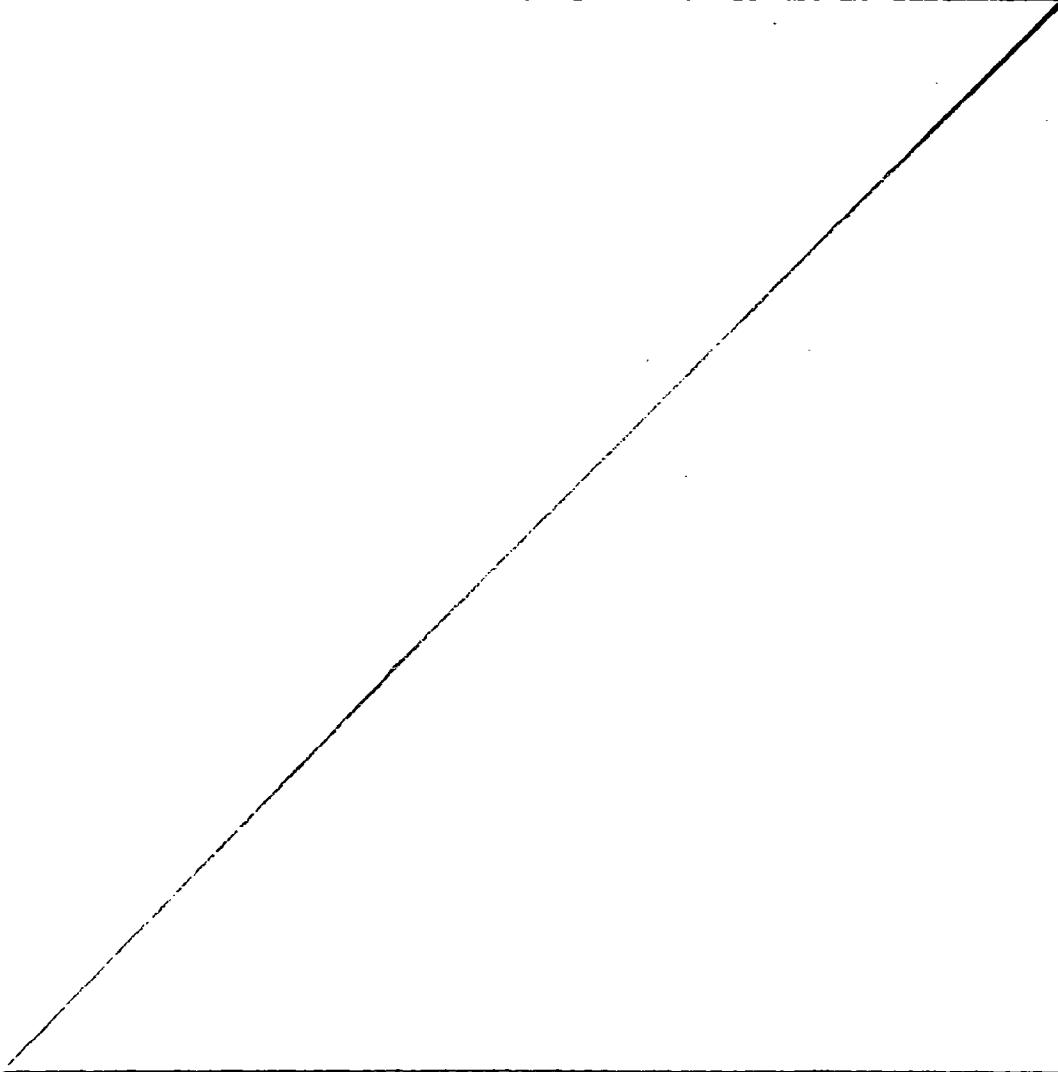
On ajuste le pH du résidu à 4,2 par addition d'environ 60 ml de NaOH aqueux à 30% et on refiltre pendant environ 24 heures, 20 là encore sous les mêmes conditions que celles déjà indiquées plus haut. On ajuste le pH du filtrat (environ 500 ml) à la valeur du pH de la solution d'héparinate de sodium entier d'origine (environ pH 7). Cette solution constitue la FRACTION III.

Les 3 fractions sont ensuite traitées chacune séparément 25 de la manière suivante:

On fait précipiter tout d'abord l'héparinate de sodium par addition de 1,1 volume d'acétone, on laisse décanter pendant la nuit le précipité huileux et visqueux et on élimine le solvant. On reprend le résidu avec environ 3 fois son volume de méthanol et on 30 agite le tout à fond à environ 1000 tours par minute. On fait

5 précipiter ensuite l'héparinate de sodium sous forme d'un précipité blanchâtre que l'on granule dans un mortier avec du méthanol. On filtre la suspension obtenue et on sèche le résidu à 60°C sous une pression d'environ 200 Pa. Dans le cas où la teneur en NaCl est supérieure à 0,5%, on fait reprécipiter la suspension selon le même procédé.

Les 3 fractions ainsi obtenues ont les caractéristiques suivantes:



60000

ANALYSE ELEMENTAIRE	FRACTION	FRACTION	FRACTION	
	I	II	III	
	C	23,7 %	24,9 %	24,4 %
5 H		3,3 %	3,1 %	3,2 %
N		2,9 %	2,4 %	2,7 %
O		47,1 %	45,9 %	46,8 %
10 S		11,7 %	11,9 %	11,6 %
Na		12,3 %	11,8 %	11,3 %
15 Activité (essai PTT), basée sur la norme III de l'OMS		~ 75 [±] 5 UI/mg	~ 80 [±] 5 UI/mg	~ 90 [±] 5 UI/mg
20 Activité anti Xa		~ 150 [±] 10 U/mg	155 [±] 10 U/mg	160 [±] 10 U/mg
25 Poids moléculaire moyen		~ 6.000 [±] 1.000	~ 8.000 [±] 1.000	~ 9.000 [±] 1.000
30 Teneur en NaCl		<0,5 %	<0,5 %	<0,5 %

EXEMPLE 2Préparation d'une solution injectable stable contenant 1.500 UI d'héparine à bas poids moléculaire et 0,5 mg de dihydroergotamine

- 1) On verse 18,4 kg de propylèneglycol et 1,84 kg de glycérol
5 anhydre dans un agitateur de 50 litres et on agite le mélange pendant 10 minutes sous atmosphère de gaz carbonique. Tout en continuant d'agiter sous atmosphère de gaz carbonique, on ajoute à ce mélange, en l'espace de 30 minutes, 0,0286 kg de méthanesulfonate de dihydroergotamine et 0,426 kg de chlorhydrate de lidocaïne, ce qui donne une solution.
- 10 2) On verse 18,4 kg d'eau (pour injections) dans un agitateur de 30 litres et on agite pendant environ 10 minutes sous atmosphère de gaz carbonique. Tout en continuant d'agiter sous atmosphère de gaz carbonique, on dissout en l'espace de 30 minutes 85,71 millions d'UI (= environ 1,7 à 2,5 kg) d'héparinate de sodium ayant un poids moléculaire moyen de 6.000 ± 1.000 et 0,114 kg de $\text{CaNa}_2 \text{EDTA}$ hexahydraté (calcium edetate de sodium hexahydraté disponible sur le marché sous le nom de calciumtritriplex).
- 15 3) A la solution obtenue à l'étape 1), on ajoute sous agitation et sous atmosphère de gaz carbonique la solution obtenue à l'étape 2) ci-dessus. On lave ensuite le récipient dans lequel la solution 2) est obtenue avec 1 kg d'eau (pour injections) et on ajoute cette eau à la solution de l'étape 1). On agite les solutions réunies pendant encore 10 minutes sous atmosphère de gaz carbonique. Le pH de la solution est d'environ 5,5.
- 20 4) On complète la solution avec de l'eau (pour injections) afin d'obtenir un poids de 42,810 kg (ou 40 litres).
- 25 5) On préfiltre la solution obtenue en utilisant un filtre à membrane (0,2 μm : Ultipor μm Pall) et on la filtre directement sous gaz carbonique dans une machine de remplissage d'ampoules, sur un dispositif de filtration stérile ayant un filtre à membrane (0,2 μm : Ultipor μm Pall) sous une pression de 1,7 bar.

On remplit sous des conditions stériles des ampoules de 1 ml avec la solution (volume de remplissage 0,8 ml).

EXEMPLE 3

5 Préparation de solutions injectables contenant 0,5 mg de dihydroergotamine et 2.500 ou 5.000 UI d'héparine à bas poids moléculaire

On répète le procédé de l'exemple 2 en utilisant les mêmes quantités relatives de tous les ingrédients mais en utilisant une proportion relative d'héparinate de sodium (poids moléculaire moyen = 6.000 ± 1.000) de 1 et 2/3 pour la première étape et 3 et 10 1/3 pour la deuxième étape.

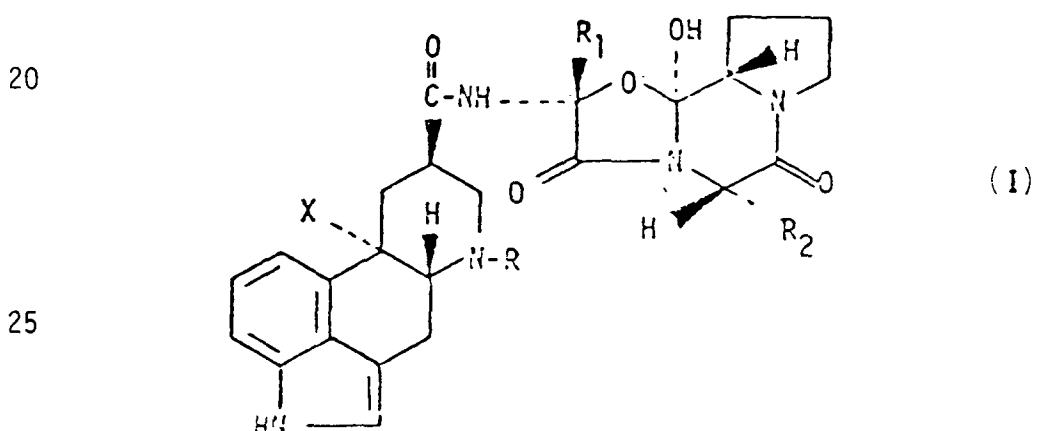
EXEMPLE 4

15 Préparation de solutions injectables contenant de la dihydroergotamine et de l'héparine à bas poids moléculaire (poids moléculaire moyen = 7.000 ± 1.000 et 8.000 ± 1.000)

On répète les procédés des exemples 2 et 3 mais en remplaçant l'héparinate de sodium de poids moléculaire moyen de 6.000 ± 1.000 par 1) de l'héparinate de sodium de poids moléculaire moyen de 7.000 ± 1.000 ou 2) de l'héparinate de sodium de poids moléculaire moyen de 8.000 ± 1.000 . Dans chaque cas, les proportions 20 relatives de tous les ingrédients restent les mêmes que pour l'exemple 2. Les proportions relatives d'héparinate de sodium utilisées sont respectivement environ 3.000, environ 5.000 et environ 10.000 UI/1 mg de méthanesulfonate de dihydroergotamine.

REVENDICATIONS

1. A titre de médicament, l'association de
 - i) un alcaloïde hydrogéné de l'ergot de seigle exerçant un effet vaso-constricteur, ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé, et
 - ii) une héparine à bas poids moléculaire, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.
 2. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend:
 - i) un alcaloïde hydrogéné de l'ergot de seigle exerçant un effet vaso-constricteur, ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé, et
 - ii) une héparine à bas poids moléculaire, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.
 3. Une composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que le composant i) est un alcaloïde hydrogéné de l'ergot de seigle de formule I



dans laquelle

30 R représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
R₁ représente un groupe méthyle, éthyle ou isopropyle,
R₂ représente un groupe isopropyle, sec.-butyle, isobutyle ou
benzyle et
X représente l'hydrogène ou un groupe méthoxy,

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

4. Une composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le composant i) est la dihydroergotamine ou 5 un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

10 5. Une composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le composant i) est la 6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydro-2' β -méthyl-5' α -benzylergopeptine, ou la dihydroergovaline, ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ces composés.

15 6. Une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisée en ce que le composant i) est le méthanesulfonate, maléate ou tartrate d'un alcaloïde de l'ergot de seigle exerçant un effet vaso-constricteur.

7. Une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisée en ce que le composant ii) a un poids moléculaire moyen d'environ 10.000 ou moins.

20 8. Une composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le composant ii) a un poids moléculaire moyen non inférieur à environ 4.000.

9. Une composition selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce qu'au moins 60% des unités polymères du composant ii) ont un poids moléculaire de 10.000 ou moins.

25 10. Une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 9, caractérisée en ce que le composant ii) est le sel de sodium, de potassium ou de calcium d'une héparine à bas poids moléculaire.

30 11. Une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 10, caractérisée en ce que les composants i) et ii) sont présents dans un rapport de 1 mg du composant i) et 300 à 70.000 UI du composé ii).

35 12. Une composition selon la revendication 11, caractérisée en ce que le rapport est de 1 mg du composant i) et 1.000 à 10.000 UI du composant ii).

13. Une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 12, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une solution dans un milieu solvant pharmaceutiquement acceptable, comprenant en plus iii) un sel de calcium ou de magnésium d'EDTA pharmaceutiquement acceptable.

5 14. Une composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que le composant iii) est le CaNa₂ EDTA.

15. Une composition selon la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce que le composant iii) est présent en une quantité 10 d'environ 1 à environ 50 mg basée sur une quantité d'environ 5.000 UI du composant ii).

16. Une composition selon la revendication 15, caractérisée en ce que la quantité est d'environ 1 à environ 10 mg.

17. Une composition selon l'une quelconque des 15 revendications 13 à 16, caractérisée en ce que le milieu solvant comprend:

iv) de l'eau et
v) un mono- ou polyalcool pharmaceutiquement acceptable.

18. Une composition selon la revendication 17, 20 caractérisée en ce que le composant iv) présent représente de 45 à 72% basé sur le volume total de la composition.

19. Une composition selon la revendication 17 ou 18, caractérisée en ce que le composant v) représente de 28 à 55% basé 25 sur le volume total de la composition.

20. Une composition selon la revendication 17 ou 19, caractérisée en ce que le composant v) comprend a) de l'éthanol et b) du triéthylèneglycol, ou c) du glycérol et d) du propylèneglycol.

21. Une composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que a) et b) sont présents dans un rapport 30 pondéral de 1:6 à 10, ou c) et d) sont présents dans un rapport pondéral de 1:8 à 12.

22. Une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 21, caractérisée en ce qu'elle comprend en plus vi) un anesthésique physiologiquement acceptable.

23. Une composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que le composant vi) est un anesthésique acétanilide ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé.
- 5 24. Une composition selon la revendication 22 ou 23, caractérisée en ce que le composant vi) présent représente de 1 à 2% en poids basé sur le poids total de la composition.
- 10 25. Une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 24, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de dose unitaire.
26. Une composition selon la revendication 25, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une ampoule pour injection.
- 15 27. Une composition selon la revendication 25 ou 26, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 0,2 à environ 1,5 mg du composant i) et d'environ 1.000 à environ 10.000 UI du composant ii).
- 20 28. Un procédé pour la préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 2 à 27, caractérisé en ce qu'on mélange intimement le composant i) avec le composant ii), par exemple le composant i) avec le composant ii) en solution dans un milieu solvant pharmaceutiquement acceptable.
- 25 29. Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 2 à 27 pour l'utilisation dans le traitement prophylactique des thromboses, en particulier pour la prévention des thromboses post-opératoires.
- 30 30. Un conditionnement ou système de conditionnement adapté pour une présentation ou une administration essentiellement simultanée d'un composant i) tel que défini à l'une quelconque des revendications 2 à 6 et d'un composant ii) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 et 7 à 12, lesdits composants i) et ii) étant contenus à part dans ledit conditionnement ou système de conditionnement.
- 35 31. Produits et procédés en substance comme ci-dessus décrit avec référence aux exemples cités.

30 novembre 1983

SANDOZ S.A.

Moulling i.v. le 25