



N° 898.395

Classif. Internat.: A61K/C07D

Mis en lecture le: 30-03-1984

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 6 décembre 19 83 à 14 h. 45*

au Service de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : UNIMED, INC.
 35 Columbia Road, Somerville, New Jersey 08876
 (Etats-Unis d'Amérique)

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles

un brevet d'invention pour: Compositions pour le traitement de l'arthrite
 et leur préparation

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
 déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 6 décembre 1982,
 n° 446949 au nom de C. F. Geschickter dont elle est l'ayant
 cause

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans ga-
 rantie 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 29 décembre 1983

PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS

09395

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

formée par

Unimed, Inc.

pour:

"Compositions pour le traitement de l'arthrite et leur
préparation"

Priorité d'une demande de brevet aux Etats-Unis
d'Amérique déposée le 6 décembre 1982, sous le
n° 446.949 au nom de Charles F. Geschickter.

d

"Compositions pour le traitement de l'arthrite et leur
préparation"

5 La présente invention est relative à des compositions pour le traitement de l'arthrite et à leur procédé de préparation.

A côté du traitement de la douleur associée à l'arthrite, avec des agents soulageant la douleur, tels que l'aspirine, etc, les résultats les plus intéressants obtenus dans le traitement de l'arthrite sont obtenus avec
10 l'utilisation de cortisone. Toutefois, la cortisone comporte un grand nombre de limitations à son utilisation, et on a entrepris des efforts considérables pour rechercher d'autres médicaments à utiliser dans le traitement de l'arthrite.

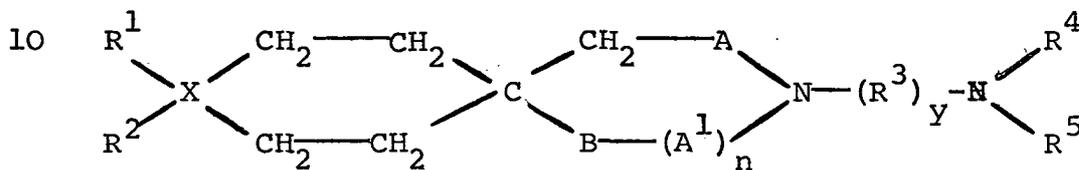
15 Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.825.546 décrit une série d'azaspirannes contenant du silicium ou du germanium dans un cycle, conjointement au traitement du cancer.

D'une manière générale, on a constaté, suivant
20 la présente invention, que certains composés spécifiques du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.825.546, à savoir ceux qui contiennent du germanium dans le cycle, c'est-à-dire les spirogermaniums, en particulier les diméthyl., diéthyl., dipropyl et dibutyl spirogermaniums,
25 y compris leurs sels d'addition d'acide et leurs sels

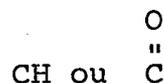
bis-quaternaires, peuvent être utilisés dans le traitement de l'arthrite.

Un but principal de la présente invention consiste, par conséquent, à prévoir des compositions pour le traitement de l'arthrite.

Les composés du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.825.546, que l'on peut utiliser dans le cadre de la présente invention, sont les composés répondant à la formule structurale suivante:



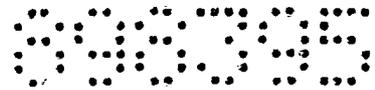
15 dans laquelle R¹ et R² représentent des groupes alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, identiques ou différents, X représente du germanium, A et A¹ sont identiques et représentent un groupe



20 n est égal à 0 ou 1, B représente un groupe CH₂ lorsque n est égal à 1 et B a la même signification que A lorsque n est égal à 0, R³ représente un groupe alkylène ou alcénylène, y vaut de 2 à 6 lorsque R³ représente un alkylène et 3 ou 4 lorsque R³ représente un alcénylène, et

25 R⁴ et R⁵ sont identiques ou différents et représentent des alkyles inférieurs comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou des alcényles inférieurs comportant 3 à 4 atomes de carbone, ou bien ils sont cyclisés ensemble pour former un groupe hétérocyclique choisi parmi les morpholino, pyrrolidino, pipéridino et alkyl inférieur (1 à 4 atomes de

30 carbone) pipérazino, ce groupe alkyle inférieur étant fixé à un atome d'azote terminal, ainsi que les sels d'addition d'acide et les sels bis-quaternaires de ces com-



posés.

Les sels d'addition d'acide sont évidemment les sels d'addition d'acide compatibles du point de vue physiologique, de préférence le dichlorhydrate.

5 Les sels bis-quaternaires sont évidemment les sels bis-quaternaires compatibles du point de vue physiologique, englobant le méthiodure et le diméthiodure.

Les diméthyl spirogermanium, diéthyl spirogermanium, dipropyl spirogermanium et dibutyl spirogermanium
10 qui sont efficaces dans le traitement de l'arthrite sont les composés suivants:

N-(3-diméthylaminopropyl)-2-aza-8, 8-diméthyl-8-germaspiro [4:5] décane;

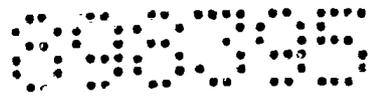
15 N-(3-diméthylaminopropyl)-2-aza-8, 8-diéthyl-8-germaspiro [4:5] décane;

N-(3-diméthylaminopropyl)-2-aza-8, 8-dipropyl-8-germaspiro [4:5] décane; et

N-(3-diméthylaminopropyl)-2-aza-8, 8-dibutyl-8-germaspiro [4:5] décane.

20 Comme indiqué précédemment, on peut utiliser les composés susmentionnés sous la forme de leurs sels d'addition d'acide ou sels bis-quaternaires. Les plus préférés sont les sels constitués par les dichlorhydrates.

Les composés susmentionnés peuvent être distribués dans un support pharmaceutique approprié quelconque pour une administration par injection ou pour une administration orale. On peut préparer des solutions aqueuses des sels non toxiques qui sont solubles dans
25 l'eau pour une administration par injection, par exemple
30 une administration intraveineuse ou une injection intrapéritonéale, ou pour une administration orale. Toutefois,



il est préférable pour l'administration orale d'utiliser des compositions sous la forme de comprimés, par exemple des comprimés avec du lactose ou un composé analogue comme support.

5 Bien que les spirogermaniums puissent être tolérés à des doses un peu plus élevées sans effet défavorables quelconques, on a constaté qu'ils ne présentaient aucun risque lorsqu'on les administrait par la voie intraveineuse à des doses de 50 à 80 mg/m² de surface corporelle, et même à des doses de 120 mg/m² de surface corporelle, des doses bien plus petites pouvant et devant être administrées dans le cadre de la présente invention.

15 La dose thérapeutique recommandée de spirogermanium pour le traitement de l'arthrite avec des symptômes rhumatofides graves est de 1,5 cc par la voie intramusculaire d'une solution aqueuse de 30 mg/ml (45 mg/dose). Ce traitement est administré deux fois par semaine pendant les six premières semaines et une fois par semaine jusqu'à ce que la rémission soit obtenue. Ceci requiert ordinairement trois à six mois de traitement.

20 On peut effectuer un traitement oral au moyen de capsules contenant 200 mg de produit actif par capsule, en commençant avec deux capsules par jour pendant deux semaines et ensuite avec une capsule par jour pendant six semaines.

Pour les cas de douleurs aiguës et d'invalidité, on peut administrer 1 goutte-à-goutte intraveineux de 10 cc de spirogermanium (10 mg/ml) dilués dans 100 cc d'eau distillée sur une période de 1 à 2 heures.

30 On a effectué un essai initial des compositions

de la présente invention pour le traitement de l'arthrite en les administrant à des patients cancéreux souffrant d'arthrite chronique non soulagée par d'autres méthodes de traitement. L'indication majeure pour la thérapie pour cet essai initial consistait en la présence de maladies malignes chez ces individus. Dans des essais qui seront décrits ci-après, deux des patients avaient un cancer du sein, soit avec rechute soit avec métastases et un patient avait un cancer du poumon qui était inopérable. On a obtenu des résultats intéressants, le cas clinique des patients étant résumé ci-après. Dans le traitement de patients souffrant d'arthrite mais ne présentant pas de cancer, des doses sensiblement plus petites de spirogermanium sont requises.

Les exemples suivants sont donnés pour illustrer davantage la présente invention. L'invention n'est toutefois pas limitée aux détails spécifiques de ces exemples.

Exemple 1

On prépare une composition pour injection de diéthylspirogermanium dissous dans de l'eau saline. La solution contient 100 mg de spirogermanium par dose de 10 ml d'eau saline.

Exemple 2

On prépare une composition pour injection de diéthylspirogermanium dissous dans de l'eau. La solution contient 200 mg de spirogermanium par dose de 10 ml de solution.

Exemple 3

On prépare toutes les compositions en formant des comprimés de diéthylspirogermanium et de bêta-lactose

avec des concentrations de 200 mg de diéthylspirogermanium par comprimé. On prépare des capsules de la même composition.

5 Ce qui suit est une description des observations cliniques de patients arthritiques traités suivant la présente invention.

10 On a d'abord examiné un patient (F.G.) pour une arthrite à l'âge de 37 ans. Une thérapie au salicylate ne s'était révélée que modérément satisfaisante et le patient reçut des injections de gel de ACTHAR pour les accès de douleur importante pendant plusieurs intervalles de temps. Le patient développa un kyste au sein droit, qui fut traité par aspiration et, quelque temps après, un petit nodule apparut au sein gauche, qui fut excisé et se révéla être cancéreux. Le patient refusa une chirurgie radicale du sein. On lui administra une irradiation postopératoire. Ses symptômes arthritiques varièrent d'intensité de temps à autre. Le patient reçut des injections alternées d'azaspirannes de silicium et de germanium pendant 2 mois suivies d'injections d'azaspiranne de germanium, c'est-à-dire de diéthylspirogermanium (20 mg/ml), injectées par la voie intramusculaire (en solution aqueuse) deux fois par semaine pendant 5 mois.

25 Au cours des 60 jours suivants, à cause de la présence d'une réapparition de sa tumeur mammaire, des injections d'azaspiranne de germanium (25 mg/ml par voie intramusculaire) furent administrées trois fois par semaine pendant 1 mois suivies d'injections administrées deux fois par semaine. On constata chez le patient une absence de tout symptôme arthritique et de

30

signes cliniques de sa maladie maligne pendant une période de plus de 1 an.

5 Une femme blanche de 75 ans (I.G.) souffrait d'un cancer du sein, qui avait été traité par simple mastectomie, une boule réapparaissant dans la cicatrice deux ans plus tard et des ganglions lymphatiques dans le creux axillaire après une période additionnelle de 12 mois. Un cancer métastatique apparut dans la peau et dans les os avec une fracture pathologique du fémur droit plusieurs années après.

10 Des douleurs arthritiques avec des symptômes invalidants ont compliqué le long dossier de sa maladie et le patient était alité lorsque l'on commença des injections de spirogermanium trois fois par semaines à raison de 45 mg/dose.

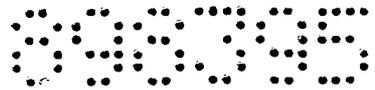
15 On poursuivit les injections de spirogermanium pendant environ 15 mois en constatant une amélioration constante de la mobilité et un soulagement de la douleur. Le patient mourut plus tard soudainement d'un infarctus du myocarde.

20 Une femme mariée (M.G.) âgée de 65 ans avait été atteinte d'une ostéoarthrite croissante de l'épine lombaire et des deux genoux pendant une période de 6 ans. Au cours des dernières années, de l'arthrite rhumatoïde affectait les mains, les genoux et les coudes. Elle avait
25 été capable de poursuivre ses travaux de couture et de peinture à l'huile jusqu'aux trois dernières années. Après une période de toux, de douleur dans le bras gauche et de sueurs nocturnes pendant une durée de trois semaines, les roentgenogrammes révélèrent un cancer du poumon gauche. Ceci était confirmé par thorocotomie.
30

On commença une thérapie au spirogermanium.
Des injections furent administrées trois fois par se-
maine par voie intramusculaire en doses de 45 à 60 mg/
ml. Tous les symptômes arthritiques régressèrent
5 après la première semaine d'injections. Ce traitement
fut poursuivi pendant six mois. En tout, on administra
2,2 g de ce composé au cours de cette période d'approxi-
mativement six mois.

Il doit être entendu que la présente invention
10 n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisation
ci-dessus et que bien des modifications peuvent y être
apportées sans sortir du cadre du présent brevet.



REVENDEICATIONS

1. Composition pour le traitement de l'arthrite, comprenant comme ingrédient actif du N-(3-diméthylamino-propyl)-2-aza-8, 8-diméthyl-8-germaspiro [4:5] décane, du
5 N-(3-diméthylaminopropyl)-2-aza-8, 8-diéthyl-8-germaspiro [4:5] décane, du N-(3-diméthylaminopropyl)-2-aza-8, 8-dipropyl-8-germaspiro [4:5] décane ou du N-(3-diméthylaminopropyl)-2-aza-8, 8-dibutyl-8-germaspiro [4:5] décane.
- 10 2. Composition suivant la revendication 1, sous la forme d'une solution contenant environ 30 mg/ml d'ingrédient actif.
3. Composition suivant la revendication 1, sous une forme pour l'administration orale, contenant environ
15 200 mg d'ingrédient actif.
4. Composition suivant la revendication 1, sous la forme d'une solution pour un goutte-à-goutte intraveineux, contenant environ 10 mg/ml d'ingrédient actif.
5. Composition pour le traitement de l'arthrite
20 et son procédé de préparation, tels que décrits ci-dessus, notamment dans les Exemples donnés.

Bruxelles, le 6 décembre 1983

P. Pon de Unimed, Inc.

P. Pon du Bureau GEVERE, société anonyme.