

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 23347

(54)

Solvant parentéral et procédé de préparation de solutions stables qui les contiennent.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 47/00, 9/08, 31/475 // C 07 D 461/00.

(22)

Date de dépôt..... 31 octobre 1980.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *Hongrie, 2 novembre 1979, n° RI-733.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 8-5-1981.

(71)

Déposant : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT, résidant en Hongrie.

(72)

Invention de : Géza Takacsi Nagy, Gabor Szepesi et Maria Gazdag.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention concerne des solvants appropriés à la préparation d'injections contenant des dérivés d'éburnaménine et de dihydroéburnaménine et un procédé pour la préparation de solutions aqueuses stables qui les contiennent.

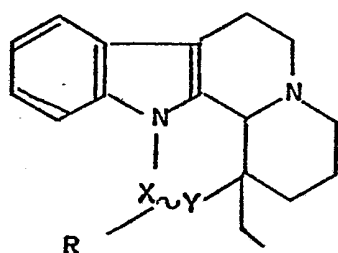
On a découvert que les dérivés d'éburnaménine et de dihydroéburnaménine d'origine naturelle, semi-synthétique ou synthétique présentent une activité s'opposant aux spasmes vasculaires grâce à leur effet de réduction de la résistance périphérique, et on peut ainsi utiliser lesdits composés pour le traitement des céphalées vasculaires provenant d'un spasme vasculaire fonctionnel ou de perturbations de l'écoulement et des états de crise des vaisseaux sanguins dus à l'hypertension ou à l'artériosclérose. En dépit de la dose plus élevée en cas d'administration orale, l'effet est plus lent que dans le cas de l'administration parentérale. Si l'on désire une activité rapide, le traitement parentéral est nécessaire pour assurer une résorption rapide.

Les solutions injectables contenant des dérivés d'éburnaménine et de dihydroéburnaménine ne sont que partiellement connues. Leur application est particulièrement importante d'un point de vue thérapeutique, étant donné que ces composés présentent également une activité de vaso-dilatation de l'encéphale, par opposition aux solutions injectables du commerce, qui ne possèdent qu'une activité hypotensive.

Selon les résultats expérimentaux, les solutions de dérivés d'éburnaménine et de dihydroéburnaménine avec les solvants parentéraux classiquement employés sont instables et présentent une activité nettement plus faible dans les expériences effectuées chez l'animal.

Le brevet français n° 2 191 891 décrit un procédé de préparation de solutions et de compositions injectables lyophilisées contenant du vincanol. Le pH des solutions aqueuses ainsi préparées va de 6 à 7 et les solutions sont assez instables. Selon les expériences de la demanderesse, la molécule est considérablement isomérisée à ce pH. La préparation de la molécule lyophilisée est en même temps moins économique, et selon l'invention on peut préparer une solution ne contenant pas plus de 2,5 mg de vincanol par ml.

Dans les solutions aqueuses classiques contenant l'ester méthylique de l'acide vincaminique il se produit une épimérisation et dans les solutions aqueuses contenant l'ester éthylique de l'acide apovincaminique il se produit une hydrolyse, ce qui diminue ainsi l'efficacité de ces solutions. On a besoin d'un solvant parentéral approprié à la préparation de solutions injectables stables à partir de dérivés d'éburnaménine et de dihydroéburnaménine de formule générale I



(I)

où $X \sim Y$ représente $>C=CH$ ou $\begin{array}{c} | \\ -C-CH_2 \\ | \\ Z \end{array}$

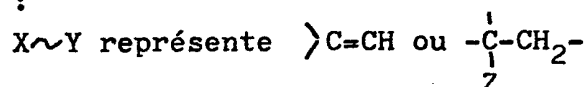
où Z représente un hydroxy ou un cyano, et R représente un hydrogène, un groupe alcoxycarbonyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes

hydroxy ou un groupe aralcoyloxycarbonyle.

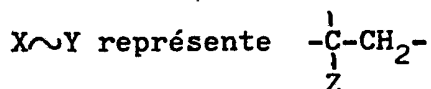
On a maintenant trouvé que si l'on dissout les ingrédients actifs ci-dessus dans un solvant contenant un tampon approprié ou un stabilisateur, on obtient des solutions stables.

5 Le solvant parentéral selon l'invention comprend :

a) un tampon pharmaceutiquement acceptable ou un acide organique ayant un $pK_a = 3$ à 5 capable d'ajuster le pH de la solution à $2,5$ à $5,0$, de préférence à $3,0$ à $3,5$ dans le cas des composés de formule générale I, où :



où Z représente un hydroxy ou un cyano et R représente un hydrogène, un alcoyloxycarbonyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy ou atomes d'halogène ou un aralcoyloxycarbonyle, à condition que si Z représente un hydroxy, R ne représente pas simultanément un hydrogène et à un pH de $7,5$ à $9,5$ de préférence $8,0$ à $8,5$ dans le cas des composés de formule générale I où :



25 où Z représente un hydroxy et R représente un hydrogène.

b) Un ou plusieurs stabilisateurs, choisis parmi les alcools aliphatiques contenant un ou plusieurs groupes hydroxy et/ou leurs éthers miscibles à l'eau.

c) 30-70 % en poids d'eau et

d) éventuellement des agents de conservation, anesthésiques et/ou anti-oxydants connus.

Afin d'ajuster le pH du solvant selon

l'invention on peut employer des tampons et des acides organiques ayant un pK_a de 3 à 5 qui sont physiologiquement indifférents et parentéralement acceptables. Comme exemples on peut mentionner le borax-acide borique, l'acide amino-acétique-hydroxyde de sodium, l'acétate de sodium-acide acétique, l'acide citrique-tampon phosphaté au sodium secondaire, l'acide tartrique ou l'acide citrique.

L'alcool aliphatique utilisé comme stabilisateur est soluble dans l'eau à la concentration utilisée et est un alcool aliphatique parentéralement acceptable contenant un ou plusieurs groupes hydroxy et/ou un de leurs éthers comme des alcanols ayant de 2 à 6 atomes de carbone, des glycols, comme le propylèneglycol, des éthers d'alcools polyvalents, comme le monoéthyléther d'éthylèneglycol, le monoéthyléther de diéthylèneglycol, les polyéthylèneglycols et les alcools glucidiques, comme le sorbitol et le mannitol. Les alcanols, par exemple l'éthanol, s'emploient de préférence en une quantité d'environ 5 % ; les glycols, par exemple le propylèneglycol, en une quantité d'environ 30 %, les glycoléthers en une quantité d'environ 50 % ; et les alcools glucidiques en une quantité d'environ 10 %, par rapport à la quantité totale de solvant.

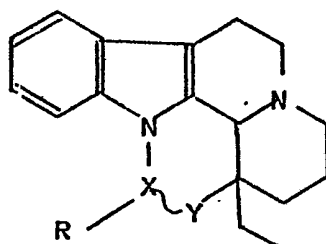
Le solvant selon l'invention, que le praticien peut également employer pour dissoudre les ingrédients actifs ci-dessus ex tempore, peut également contenir des agents de conservation connus, par exemple des sels de mercure organiques ou de l'alcool benzylique et des anesthésiques locaux et des antioxydants.

L'invention fournit également un procédé de préparation de solutions aqueuses stables con-

tenant comme ingrédient actif un composé de formule générale I et approprié à l'administration parentérale, caractérisé en ce qu'on dissout l'ingrédient actif dans un milieu qui contient :

- a) Un mélange tampon pharmaceutiquement acceptable ou un acide organique ayant un pK_a de 3 à 5, capable d'ajuster le pH de la solution à 2 à 5, de préférence 3,0 à 3,5 dans le cas des composés de formule générale I :

10



(I).

15

20

où :

$X \sim Y$ représente $>C=CH$ ou $\begin{array}{c} | \\ -C-CH_2- \\ | \\ Z \end{array}$

25

30

où Z représente un hydroxy ou un cyano et R représente un hydrogène, un groupe alcoxycarbonyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et groupes hydroxy ou un groupe aralcoyloxy carbonyle, avec la précision que si Z représente un hydroxy, alors R ne peut simultanément représenter un hydrogène et à un pH de 7,5 à 9,5, de préférence 8,0 à 8,5 dans le cas des composés de formule générale I, où :

$X \sim Y$ représente $\begin{array}{c} | \\ -C-CH_2- \\ | \\ Z \end{array}$

où Z représente un hydroxy et R repré-

sente un hydrogène ;

b) un ou plusieurs stabilisateurs, choisis parmi les alcools aliphatiques contenant un ou plusieurs groupes hydroxy et/ou leurs éthers miscibles dans l'eau,

5 c) de 30 à 70 % en poids d'eau,

d) éventuellement des agents de conservation, des anesthésiques et/ou des antioxydants connus.

10 L'invention est précisée plus en détail par les exemples suivants, purement illustratifs et non limitatifs.

Exemple 1

Dans 35 ml d'eau injectable stérile, on dissout à 25°C 54,4 mg d'acide borique et 68,8 mg de tétraborate de sodium. 10 H₂O . Tout en agitant, on
15 verse 80 mg de chlorhydrate de lidocaïne, 4 ml d'éthanol et 40 ml de monoéthyléther d'éthylèneglycol et 0,8 mg de borate de phénylmercure. Le pH de la solution est de 8,2 + 1. On complète le volume de la solution à 80 ml en ajoutant de l'eau injectable. On homogénéise soigneusement la solution, on filtre et on la
20 répartit dans des ampoules stériles. On déplace l'air des ampoules avec de l'azote gazeux, on scelle les ampoules et on les stérilise par traitement à la chaleur à 100°C pendant 30 minutes.

25 Le contenu des ampoules permet au praticien de dissoudre le vincanol.

Dans 2 ml du solvant ci-dessus, on dissout 10 mg de vincanol et on obtient ainsi une solution injectable appropriée à l'administration
30 parentérale, par exemple intra-musculaire.

Le vincanol est soluble dans le solvant ci-dessus même à une concentration de 10 mg/ml alors qu'il est pratiquement insoluble dans l'eau distillée au même pH.

Exemple 2

On peut procéder comme il est dit dans l'exemple 1 sauf que l'on substitue à l'acide borique et au tétraborate de sodium un tampon composé de
5 56,8 mg d'acide aminoacétique et de 4 ml de solution 0,1 N d'hydroxyde de sodium.

Exemple 3

On dissout 400 mg d'acide tartrique et 3600 mg de sorbitol puis 800 mg d'alcool benzylique à
10 25°C dans 52 ml d'eau injectable stérile. On complète alors le volume de la solution à 80 ml en ajoutant de l'eau injectable stérile, on homogénéise soigneusement la solution, on filtre et on répartit dans des ampoules stériles. On déplace l'air des ampoules avec de l'azote
15 gazeux puis on scelle et on stérilise les ampoules par traitement à la chaleur à 100°C pendant 30 minutes. Le contenu des ampoules permet à un praticien de dissoudre l'ester éthylique de l'acide apovincaminique.

Dans 2 ml du solvant ci-dessus on dissout
20 10 mg d'ester éthylique de l'acide apovincaminique et on obtient ainsi une solution injectable appropriée à l'administration parentérale, par exemple intramusculaire.

L'acide apovincaminique est bien soluble
25 dans le solvant ci-dessus même à une concentration de 10 mg/ml, tandis qu'il est pratiquement insoluble dans l'eau distillée au même pH.

Exemple 4

On peut procéder comme il est dit dans
30 l'exemple 3 mais on dissout également dans la solution 40 mg d'acide ascorbique et 80 mg de pyrosulfite de sodium. Le solvant ainsi obtenu convient particulièrement pour dissoudre l'esther éthylique de l'acide apovincaminique.

Exemple 5

Dans 35 ml d'eau injectable stérile on dissout 76,8 mg d'hydroxyde de sodium puis on ajoute 96 mg d'acide acétique concentré, 32 ml de propylène-glycol et 800 mg d'alcool benzylique. Le pH de la solution est de $3,8 \pm 0,1$. On complète alors le volume de la solution à 80 ml en ajoutant de l'eau stérile. On traite plus avant la solution comme il est dit dans l'exemple 3. Le solvant obtenu convient particulièrement bien pour dissoudre l'ester éthylique de l'acide apovincaminique.

Exemple 6

Dans 35 ml d'eau injectable stérile on dissout 4,8 mg de pyrosulfite de sodium et 1440 mg d'acide citrique et on ajoute 1200 mg d'alcool benzylique et 24 ml de propylèneglycol. On complète alors le volume de la solution à 80 ml avec de l'eau injectable stérile et on homogénéise soigneusement la solution, on filtre et on la répartit dans des ampoules stériles. On déplace l'air de l'ampoule avec de l'azote gazeux et on scelle et on stérilise les ampoules par un traitement à la chaleur à 100°C pendant 30 minutes.

Le contenu des ampoules permet au praticien de dissoudre l'ester méthylique de l'acide vincaminique.

Dans 1 ml de ce qui précède on dissout 5 mg d'ester méthylique de l'acide vincaminique et on obtient ainsi une solution injectable appropriée à l'administration parentérale, par exemple intra-musculaire.

L'ester méthylique de l'acide vincaminique est soluble dans le solvant ci-dessus même à une concentration de 15 mg/ml tandis que le même composé est pratiquement insoluble dans l'eau distillée au

même pH.

Exemple 7

Dans 35 ml d'eau injectable stérile on dissout 1233 mg d'acide citrique et 757 mg de phosphate disodique acide dihydraté puis on ajoute 32 ml de polyéthylèneglycol 300 et 1200 mg d'alcool benzylique. Le pH de la solution est de $3,3 \pm 0,1$. On complète alors le volume de la solution à 80 ml en ajoutant de l'eau injectable stérile et on traite la solution plus avant comme il est dit dans l'exemple 6. Le solvant obtenu convient particulièrement pour dissoudre l'ester méthylique de l'acide vincaminique.

Exemple 8

Dans 35 ml d'eau injectable stérile on dissout 49 mg d'hydroxyde de sodium puis on ajoute 96 mg d'acide acétique concentré, 24 ml de polyéthylèneglycol 300 et 1200 mg d'alcool benzylique. On complète alors le volume de la solution à 80 ml en ajoutant de l'eau injectable stérile puis on continue à traiter la solution selon l'exemple 6. Le solvant obtenu convient particulièrement pour dissoudre l'ester méthylique de l'acide vincaminique.

La stabilité des solutions injectables préparées en utilisant les solvants selon l'invention est illustrée par les tests suivants, au cours desquels on détermine la teneur en isovincanol de la solution de vincanol et la teneur en apovincamine et en ester éthylique de l'acide vincaminique de la solution d'ester éthylique de l'acide apovincaminique.

On teste la décomposition des solutions injectables par chromatographie en phase liquide à haute pression. On examine la solution de vincanol sur un appareil du type Varian 8500, la longueur d'onde de détection est de 280 nm, l'éluant est un mélange

95:5 de chloroforme et d'éthanol absolu, et le débit est de 20 ml à l'heure.

Procédé expérimental

On verse avec une pipette 2,0 ml de solution injectable dans un entonnoir à secousses et on ajoute 20 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 1 %. On extrait la solution par agitation avec 10 ml de chloroforme, puis on fait passer la couche de chloroforme à travers du sulfate de sodium anhydre dans un ballon de mesure de 25 ml. On extrait encore par agitation la couche aqueuse avec 5 ml de chloroforme et on la fait passer dans le ballon de mesure. On verse alors avec une pipette 1,25 ml d'éthanol absolu dans le ballon de mesure et on complète le contenu du ballon jusqu'à la marque avec du chloroforme. On chromatographie 5 microlitres de la solution.

Durant les expériences, on utilise un vincanol qui contient 3,96 % d'isovincanol selon la chromatographie telle que décrite ci-dessus. Le tableau suivant comprend les données mesurées 10 jours après préparation de la solution.

pH DE L'INJECTION	TENEUR EN ISOVINCANOL (%)
1,7	25,7
4,9	25,4
5,9	20,7
6,9	12,9
7,3	10,2
3,4	3,5
9,1	3,5

La transformation du vincanol en isovincanol - en fonction du pH - s'effectue en peu de temps même à la température ambiante et après formation d'environ 25 à 27 % d'isovincanol il s'installe un état d'équilibre.

La quantité d'isovincanol de l'injection préparée selon l'invention n'excède pas 400 par rapport à la teneur en isovincanol du vincanol au bout de 12 mois, ce qui démontre une stabilité étonnamment bonne.

On teste la solution d'ester éthylique de l'acide apovincaminique sur un équipement Liqueumpump 312, longueur d'onde de détection : 280 nm, et on emploie comme éluant un mélange 70:30 d'acétonitrile et de solution aqueuse 0,01 molaire de carbonate d'ammonium. Débit : 1 ml/min.

Procédé expérimental

Préparation d'une solution standard.

On mesure 10 mg d'apovincamine et 10 mg d'ester éthylique de l'acide vincaminique dans un ballon de mesure de 50 ml avec une exactitude de 0,1 mg. On dissout le mélange dans l'acétonitrile et on complète la solution jusqu'à la marque avec de l'acétonitrile. On verse avec une pipette 5 ml de la solution de réserve dans un ballon de mesure de 100 ml, que l'on remplit ensuite jusqu'à la marque avec de l'acétonitrile. On chromatographie 20 microlitres de la solution.

On chromatographie sans dilution 20 microlitres de la solution injectable à tester.

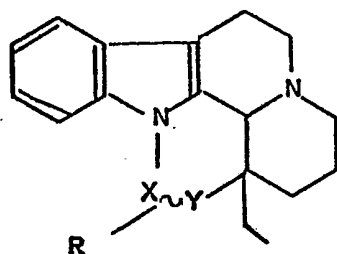
TRAITEMENT A LA		CONTAMINATIONS TOTALES		
CHALEUR		pH=2,15	pH=3,35	pH=3,98+
25°C	1 MOIS	0,51 %	∅	∅
40°C		1,12 %	0,23 %	0,13 %
50°C		2,29 %	0,59 %	1,19 %
60°C		9,63 %	1,55 %	1,69 %
100°C	1 HEURE	0,32 %	∅	0,12 %
100°C	3 HEURES	1,10 %	0,26 %	0,24 %
100°C	5 HEURES	2,62 %	0,42 %	0,44 %

REVENDICATIONS

1. Solvant parentéral pour la préparation de solutions injectables contenant des composés de formule générale I :

5

10



(I)

15

où :

$X \sim Y$ représente >C=CH ou $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{Z} \end{array}$,

20

Où Z représente un hydroxy ou un cyano, et R représente un hydrogène, un groupe alcoxycarbonyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes hydroxy ou un groupe aralcoxy-carbonyle, qui comprend :

25

a) un tampon pharmaceutiquement acceptable ou un acide organique ayant un $\text{pK}_a = 3$ à 5 capable d'ajuster le pH de la solution à 2,5 à 5,0, de préférence à 3,0 à 3,5 dans le cas des composés de formule générale I,

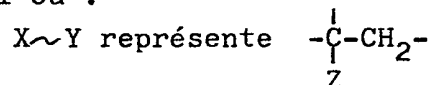
où :

$X \sim Y$ représente >C=CH ou $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{Z} \end{array}$

30

où Z représente un hydroxy ou un cyano et R représente un hydrogène, un alcoxycarbonyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone et étant éventuellement

substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy ou atomes d'halogène ou un aralcoyloxy-carbonyle, à condition que si Z représente un hydroxy, R ne représente pas simultanément un hydrogène et à un pH de 7,5 à 9,5, de préférence 8,0 à 8,5 dans le cas des composés de formule générale I où :



où Z représente un hydroxy et R représente un hydrogène

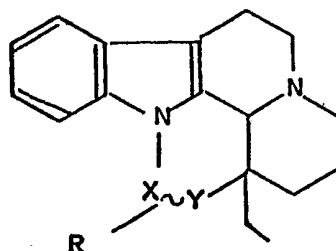
b) Un ou plusieurs stabilisateurs, choisis parmi les alcools aliphatiques contenant un ou plusieurs groupes hydroxy et/ou leurs éthers miscibles à l'eau

c) 30-70 % en poids d'eau et
d) éventuellement des agents de conservation, anesthésiques et/ou anti-oxydants connus.

2. Solvant selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend un alcanol ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence, l'éthanol, un glycol, de préférence le propylèneglycol ou un alcool glucidique, de préférence le sorbitol ou le mannitol comme alcool ayant un ou plusieurs groupes hydroxy.

3. Solvant selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend du monoéthyléther d'éthylèneglycol comme éther d'alcool polyvalent.

4. Procédé de préparation de solutions aqueuses stables contenant des ingrédients actifs de formule générale I



(I)

convenant pour l'administration parentérale, où X, Y, Z et R sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à dissoudre l'ingrédient actif dans un milieu contenant :

a) un tampon pharmaceutiquement acceptable ou un acide organique ayant un $pK_a = 3$ à 5 capable d'ajuster le pH de la solution à 2,5 à 5,0, de préférence à 3,0 à 3,5 dans le cas des composés de formule générale I,

où :

X~Y représente $>C=CH$ ou $\begin{array}{c} | \\ -C-CH_2- \\ | \\ Z \end{array}$

où Z représente un hydroxy ou un cyano et R représente un hydrogène, un alcoxycarbonyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy ou atomes d'halogène ou un aralcoxycarbonyle, à condition que si Z représente un hydroxy, R ne représente pas simultanément un hydrogène et à un pH de 7,5 à 9,5, de préférence 8,0 à 8,5 dans le cas des composés de formule générale I où :

X~Y représente $\begin{array}{c} | \\ -C-CH_2- \\ | \\ Z \end{array}$

où Z représente un hydroxy et R repré-

sente un hydrogène.

b) Un ou plusieurs stabilisateurs, choisis parmi les alcools aliphatiques contenant un ou plusieurs groupes hydroxy et/ou leurs éthers miscibles à l'eau.

c) 30-70 % en poids d'eau et

d) éventuellement des agents de conservation, anesthésiques et/ou anti-oxydants connus.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on utilise le vincanol comme ingrédient actif.

6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on utilise l'ester éthylique de l'acide apovincaminique comme ingrédient actif.

7. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on utilise la vincamine comme ingrédient actif.

8. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on utilise de préférence de 30 à 70 % d'eau.