

W1
TH641
07
Tome XV.

N° 5 — 1960
45
920

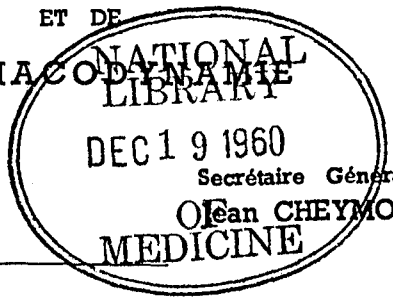
Thérapie

ORGANE DE LA
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE THÉRAPEUTIQUE

ET DE
PHARMACODYNAMIE

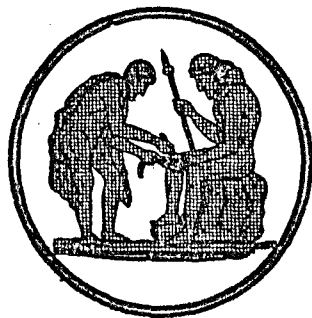
Président
R. MERGER

Rédacteur en Chef
J. VIGNALOU



Secrétaire Général
Jean CHEYMOL

Secrétaire de la Rédaction
A. QUEVAUVILLER



G. DOIN et C^o, Editeurs
8, Place de l'Odéon, Paris

Paraît 6 fois par an

THERAPIE

Organe de la « Société française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie »

Président annuel : R. MERGER ; Vice-président : P. CHASSAGNE
Secrétaire général : J. CHEYMOL, Hôtel-Dieu 1, Parvis Notre-Dame, Paris (4^e).

Comité d'honneur :

MM. LOEPER. (Président), L. BINET, M. DELÉPINE, R. FABRE, M. FONTAINE, C. GUÉRIN, R. HAZARD,
H. HERMANN (Lyon), L. LAUNOY, G. LAROCHE, P. LEBEAU, E. LESNE, G. RAMON, J. TRÉFOUËL.

Comité de Direction :

R. BERNIER, L. BORY, J. BOUVIER, D. BOVET (Rome), G. BROUET, Justin BESANÇON, J. CARLES (Bordeaux), J. CÉLICE, E. CHABROL, P. CHASSAGNE, J. CHEYMOL, G. GIRAUD (Montpellier), J. JACOB, R. LEGRAND (Lille), P. LECHAT, M. MASCRE, C. MATTEI (Marseille), F. MERCIER (Marseille), R. MERGER, M. PERRAULT, A. QUEVAUVILLER, R. TURPIN, G. VALETTE, J. VIGNALOU, D. VINCENT (Toulouse).

Rédacteur en chef : J. VIGNALOU

Secrétaire de la rédaction : A. QUEVAUVILLER
4, avenue de l'Observatoire, Paris (6^e)

Abonnement 1961. — France : 47 NF Etranger : Dollars U S A 11 \$

Adresser mandats, chèques postaux (C. C. Paris 201-74) et chèques sur Paris
à MM. G. DOIN et C^{ie}, 8, place de l'Odéon, Paris (6^e).

Changements d'adresse : Envoi de la dernière bande et de 1 NF pour la France et 2 NF pour l'étranger.

Pour la Publicité dans cette Revue s'adresser à
M. Victor SABLAIROLLES, 12, rue Pécelet, PARIS (XV^e) — Vau. 42-20

NEURINASE
SOLUTION. COMPRIMÉS. SUPPOSITOIRES
amorce le sommeil naturel
VALÉRIANE FRAÎCHE STABILISÉE
ACTIVÉE PAR BARBITAL A FAIBLE DOSE

ALEPSAL
COMPRIMÉS. SUPPOSITOIRES
PHÉNOBARBITAL. BELLADONE STABILISÉE. CAFÉINE
10 Cg. CONVULSIONS
5 Cg. SPASMES
1½ Cg. DYSTONIES
simple, sûr, sans danger

Nouvelle Forme Suppositoire

Remboursés Sécurité Sociale

LAB. GÉNÉVRIER
45, Rue Michélie
NEUILLY-PARIS

NEURINASE-P Classe 1 et 2

Thérapie, 1960, **XV**, 791-802

Recherches pharmacologiques sur les dérivés organiques du bore (Etude du méthyl₅, propyl₅, p. tolyl₂, dioxaboranne₁₃₂)

Par F. CAUJOLLE, P. DE BOISLAMBERT, R. GOUT
et Y. GOUT-TARBOURIECH

I. — POLARITÉ PHARMACOLOGIQUE DU BORE

L'histoire du borax en thérapeutique sédative remonte à l'Antiquité ; la fortune sinusoïdale de cet élément a connu des périodes de vogue et d'éclipse, dont les étapes les plus récentes sont marquées, en 1880, par l'utilisation de l'acide borique et du borax dans le traitement de l'épilepsie, plus récemment par l'utilisation de ces mêmes médicaments dans la maladie de Basedow et dans certaines gastralgies par LOEPER et ses élèves, OLLIVIER et TURPIN [40, 41, 42].

L'échec fréquent des tentatives d'utilisations thérapeutiques du bore nous paraît justiciable d'une cause unique : l'extraordinaire facilité avec laquelle le bore minéral (l'ion borique) s'élimine par voie urinaire. Cette élimination massive est au surplus rapide et elle conduit fatalement, surtout dans les maladies chroniques, comme l'état épileptique, à un surdosage médicamenteux. Malgré la très faible toxicité spécifique du bore, ce surdosage implique une telle fatigue rénale que l'intoxication chronique, le borisme, ne peut être évitée [8, 25, 36].

En 1920 Pierre MARIE, CROUZON et BOUTTIER reprirent l'utilisation du bore au moyen des tartrates boricopotassique et boricosodique ; une posologie plus modérée permit sans risques de confirmer l'efficacité du bore, et l'intérêt de l'association au phénobarbital des tartrates boriques fut souligné par divers auteurs et en particulier par VOIVENEL [43].

L'étude du métabolisme du bore suggérait de rechercher des combinaisons de cet élément permettant une fixation plus aisée au niveau des plages réceptives ; cette fixation élective nous a paru devoir être obtenue à la faveur de dérivés organoboriques, au métabolisme moins expéditif que celui de l'ion borique [3, 8, 18, 20, 49].

Ainsi, fut entreprise dès 1946 l'étude pharmacologique de l'acide phénylborique, organoborique vrai, qui se révéla actif à très faibles doses. Sédatif central, antiépileptique, renforteur des hypnotiques, l'acide phénylborique rencontre des difficultés pratiques d'utilisation thérapeutique liées à sa faible stabilité et à l'hydrolyse très facile de ses monoesters. Ces difficultés ont pu être levées [3, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 21, 23, 32, 38].

D'une part, les homologues méthylés (acides tolylboriques) et méthoxylés (acides arylboriques) sont plus stables que l'acide phénylborique et...

surplus, leurs produits d'éventuelle décomposition (anisole, gâïacol, acide borique) sont, aux doses d'utilisation pratique, de toxicité extrêmement réduite [9, 27, 28, 33].

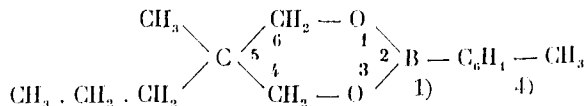
D'autre part, si les monoesters des acides arylboriques sont très facilement hydrolysables, les diesters obtenus aux dépens des diols α ou β sont au contraire très stables, sans doute en raison de leur structure cyclanique.

Le problème de l'utilisation rationnelle du bore revenait donc à choisir un ester tolyl ou anisylborique d'un diol α ou β , et dans ce choix le caractère sédatif spécifique du bore, apporté par le copule arylborique, pouvait requérir un diol déjà éprouvé pour sa faible toxicité. Le champ de recherche ainsi offert s'avérait d'emblée très large.

Ainsi, fut envisagée la réalisation de diverses molécules d'un type entièrement nouveau, caractérisées par un hétérocycle pentagonal (dérivés des glycols α) ou hexagonal (dérivés des glycols β).



Parmi les substances neuves ainsi élaborées fut relégué et particulièrement éprouvé le p.tolylborate du méthyl₂ propyl₂ propanediol_{1,3}, dont la synthèse fut réalisée par J. M. FARTHOUAT.



Le méthyl₂ propyl₂ p.tolyl₂ dioxaboranne_{1,3,2} est très stable ; son étude s'est avérée particulièrement intéressante et a pu être largement développée sous l'indicatif I.S. 813. Sa teneur théorique en bore élément est de 4,74 p. 100.

**

II. — ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ DE L'I.S. 813

Ces études ont été développées sur la Souris, le Rat et le Chien, par voies entérale, intrapéritonéale et intraveineuse, suivant des techniques éprouvées et avec des durées d'observation suffisamment prolongées [22]. Un exposé critique en a été fait par ailleurs [29]. Nous résumons ci-dessous les caractéristiques mises en évidence comparativement au méthyl₂ propyl₂

1° *Souris*
(Voie intrapéritonéale)

	Dicarbamate	Diol libre	I.S. 813
Doses maximales jamais mortelles en 24 heures.	en g/kg 0,45 en mM/kg 2,06	0,70 5,30	1,70 7,32
Doses minimales toujours mortelles en 20 jours.	en g/kg 0,85 en mM/kg 3,89	1,20 9,99	3,00 12,90
DL ₅₀ à 24 heures	en g/kg 0,705	1,24	3,38
Temps de crise	25 jours	> 30 jours	25 jours
Indice d'agressivité	en g/kg 0,54	< 0,805	1,98
Dose infraléthale	en g/kg 0,25	< 0,50	1,30

Les essais sur *Souris* font déjà apparaître la faible toxicité de P.I.S. 813 ; aux doses très élevées, l'intoxication est parallèle dans son évolution à celle provoquée par le méprobamate, mais le rapport des doses d'isotoxicité est en général de 5 à 1.

2° *Rat*
(Voie intrapéritonéale)

	Dicarbamate	Diol libre	I.S. 813
Doses maximales jamais mortelles en 24 heures.	en g/kg 0,40 en mM/kg 1,83	0,65 4,92	1,20 5,17
Doses minimales toujours mortelles en 30 jours.	en g/kg 0,70 en mM/kg 3,21	1,10 8,33	2,00 8,62
DL ₅₀ à 24 heures	en g/kg 0,51	1,085	1,655
Temps de crise	25 jours	10 jours	10 jours
Indice d'agressivité	en g/kg 0,49	0,825	1,60
Dose infraléthale	en g/kg 0,30	0,55	1,20

Le *Rat* est plus sensible que la *Souris*, mais P.I.S. 813 se révèle encore 4 fois moins toxique que le méprobamate.

3° *Rat*
(Voie entérale)

Des essais à la sonde œsophagienne ont été réalisés soit par administration unique d'une dose de 3 g/kg, soit par administration répétée 7 fois d'une dose quotidienne de 0,30 g/kg. Aucun accident toxique n'est apparu.

La croissance pondérale des animaux, à peine ralentie au terme des essais, a repris par la suite identiquement à celle des témoins.

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.