



N° 897.536

Classif. Internat.: A61K

Mis en lecture le:

01 -12- 1983

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 12 août 1983 à 15 h. 15**au Service de la Propriété industrielle;***ARRÊTE:**

Article 1. - Il est délivré à MM. Heinrich SCHULZE, Friedrich K. ERICHSEN et Wolfgang FISCHER
 resp. : Christianstrasse 35, 2350 Neumünster
 : 2351 Schillsdorf,
 et : Eichendorfstrasse 46, 54 Koblenz (Allemagne) (R.F.A.)

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

un brevet d'invention pour: Médicament à action analgésique,

qu'ils déclarent avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Allemagne (République Fédérale) le 12 août 1982, n° P 32 29 955.9

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 31 août 1983
 PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS

303 306

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

formée par

Heinrich Schulze
Friedrich Karl Erichsen
Wolfgang Fischer

pour :

"Médicament à action analgésique"

Priorité d'une demande de brevet en République Fédérale allemande déposée le 12 août 1982, sous le n° P 32 29 955.9



"Médicament à action analgésique"

La présente invention est relative à un médicament à action analgésique. Les analgésiques font actuellement l'objet d'une subdivision que l'on appelle les analgésiques faibles, qui sont mis en œuvre pour les maux de tous les jours et comme anti-phlogistiques et desquels font partie par exemple les dérivés d'acide salicylique, les dérivés de pyrazolone, des dioxopyrazolidines et depuis peu de temps également des dérivés d'acide indolylacétique. L'intensité d'action de ces composés n'est d'une manière générale pas suffisante pour fournir un soulagement à des états de douleurs graves et très graves. Dans ces cas, on met en œuvre ce que l'on appelle des analgésiques forts qui dérivent principalement de la morphine ou appartiennent au groupe comprenant de la péthidine, de la méthadone, du morphinan ou du benzomorphan. Malheureusement, un trait est commun d'une manière plus ou moins prononcée à tous les analgésiques forts, en ce qu'ils présentent, à côté de l'action analgésique, une série d'effets secondaires qui rendent leur application partiellement problématique, comme par exemple en provoquant des dépressions respiratoires et analogues. A l'avant-plan, il y a par ailleurs l'action secondaire que

ces composés fortement actifs déclenchent , selon la disposition du patient , des phénomènes de dépendance plus ou moins forts et plus ou moins rapides , de sorte que , pour ces raisons , leur application est 5 problématique dans le cas de maladies de longue durée. Il y a par conséquent jusqu'à présent un besoin urgent de développer des analgésiques à forte action qui ne soient pas addictogènes.

10 L'invention a pour but de mettre au point un nouvel analgésique fort.

15 Pour résoudre ce problème, on propose un médicament à action analgésique qui est caractérisé par le fait qu'il présente une teneur en acides gras et/ou acides gras hydroxylés et/ou acides gras cétoniques à chaîne courte.

Des acides gras à chaîne courte , et en particulier l'acide butyrique , sont occasionnellement mis en oeuvre en pharmacie comme produits de 20 traitement local de verrues ; de plus , l'acide butyrique et le butyrate de sodium ont par exemple déjà été proposés pour une application externe lors du nettoyage de tumeurs. Une action analgésique d'acides gras , d'acides gras hydroxylés ou d'acides gras cétoniques à courte chaîne n'a jusqu'à présent jamais 25 été décrite. D'une manière surprenante , il est à présent apparu que , lors d'une administration intravasculaire de ces composés , il apparaît un fort effet analgésique qui se maintient en outre relativement longtemps. On n'a pas pu constater d'action secondaire 30 dans les essais thérapeutiques qui ont eu lieu jusqu'à présent , à l'exception d'une certaine action



sédative.

Suivant l'invention, on met de préférence en oeuvre soit les sels des acides gras soit en particulier les esters, car ceux-ci sont inactifs du point de vue osmotique et on peut les travailler dans la quantité nécessaire pour former des produits pharmaceutiques suffisamment stables. Dans le cas d'esters plus difficilement solubles, le façonnage peut avoir lieu conjointement avec des agents émulsionnans physiologiquement sans danger. Le dosage est d'environ 200 mmoles à 1000 mmoles, en 24 heures.

Les acides et esters mis en oeuvre suivant l'invention sont connus en soi et ils peuvent être préparés selon des procédés courants de synthèse d'acides carboxyliques, d'acides carboxyliques hydroxylés et d'acides cétocarboxyliques ou de leurs esters. Un acide β -hydroxybutyrique lévogyre peut par exemple être obtenu selon le procédé décrit dans le brevet en République Fédérale allemande 27 33 202. On applique de préférence des composés qui conviennent particulièrement pour la préparation de compositions intravasculaires pharmaceutiques, en raison de leur stabilité, de leur inaktivité osmotique, etc. Comme esters on met de préférence en oeuvre des composés dans lesquels la fraction d'alcool est physiologiquement sans danger ou même propre au métabolisme, comme par exemple des esters de glycérine.

La préparation des compositions pharmaceutiques s'effectue d'une manière connue en soi, éventuellement avec addition d'agents émulsionnans dans le cas des esters plus difficilement solubles dans l'eau,



comme par exemple avec l'utilisation de lécithine, de triglycérides mixtes et d'une substance analogue.

L'invention est décrite d'une manière plus détaillée à l'aide des exemples ci-après, sans être 5 pour autant limitée par ces derniers.

Exemple 1

On dissout 35,0 g de tributyrate de glycérine et 9,55 g de lécithine dans 33,0 g de tampon de phosphate isotonique et on homogénéise le tout dans un dispositif d'homogénéisation. On transvase le produit 10 d'homogénéisation dans des ampoules d'injection courantes et on stérilise de manière courante.

Exemple 2

On soumet à des essais cliniques, dans le 15 cas d'états douloureux très graves, la solution à injecter décrite dans l'exemple 1. Dans le cas d'une patiente qui présentait des métastases osseuses après un carcinome du sein et qui a reçu jusqu'à des doses très élevées d'analgésiques, la douleur a pu 20 être totalement supprimée pendant 24 heures par une injection. Chez d'autres patients présentant un carcinome du côlon traité par voie radiologique et chimiothérapique, l'administration des analgésiques les plus forts à des intervalles de 2 à 3 heures a 25 pu être interrompue après qu'ils ont reçu quelques injections de la solution décrite dans l'exemple 1. Même dans le cas de patients présentant des métastases multiples après un carcinome de la prostate, la consommation d'analgésiques a pu être diminuée d'environ 30 90 % déjà après la deuxième injection, car le patient se sentait presque sans douleur. L'action



de l'injection et la libération ainsi obtenue vis-à-vis de la douleur se sont maintenues pendant environ deux jours et ensuite l'injection suivante a dû être administrée.

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



REVENDICATIONS

1. Médicament à action analgésique, caractérisé par une teneur en acides gras et/ou acides gras hydroxylés et/ou acides gras cétoniques à courte chaîne.
- 5 2. Médicament à action analgésique, caractérisé par une teneur en esters d'acides gras et/ou d'acides gras hydroxylés et/ou d'acides gras cétoniques à courte chaîne.
- 10 3. Médicament suivant la revendication 2, caractérisé par une teneur en esters d'acide butyrique.
4. Médicament suivant la revendication 2, caractérisé par une teneur en tributyrate de glycérine.
- 15 5. Médicament suivant la revendication 2, caractérisé par une teneur en esters d'acide β -hydroxybutyrique.
6. Médicament suivant la revendication 2, caractérisé par une teneur en esters d'acide acétyl-acétique.
- 20 7. Médicament à action analgésique, tel que décrit ci-dessus, notamment dans les exemples donnés.

Bruxelles, le 12 aout 1983

P. Pon de Heinrich Schulze, Friedrich Karl Erichsen,
Wolfgang Fischer

P. Pon du Bureau Gevers, société anonyme.

