

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 802 814**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **99 16358**

⑤1 Int Cl⁷ : **A 61 K 31/4965**, A 61 P 3/10 // (A 61 K 31/4965,
31:4015) (A 61 K 31/4965, 31:155)

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 23.12.99.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 29.06.01 Bulletin 01/26.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *AVENTIS PHARMA S.A. Société ano-
nyme — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : EVERS MICHEL.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 ASSOCIATION DE DEOXYFRUCTOSAZINE ET D'UN ANTIDIABETIQUE DE LA FAMILLE DES
SULFONYLUREES.

⑤7 La présente invention concerne l'association de
déoxyfructosazine et d'un antidiabétique de la famille des
sulfonylurées, les compositions pharmaceutiques conte-
nant cette association et leur utilisation dans la prévention
et/ ou le traitement du diabète de type 2 et ses complica-
tions.

FR 2 802 814 - A1



ASSOCIATION DE DEOXYFRUCTOSAZINE ET D'UN ANTIDIABETIQUE DE
LA FAMILLE DES SULFONYLUREES

La présente invention concerne l'association de déoxyfructosazine et d'un
antidiabétique de la famille des sulfonyles, les compositions pharmaceutiques
5 contenant cette association et leur utilisation dans la prévention et/ou le traitement du
diabète de type 2 et ses complications.

La déoxyfructosazine ou (2-[(1R,2S,3R)(1,2,3,4-tétrahydroxybutyl]-5-
[2'S,3'R)(2',3',4'-trihydroxybutyl]pyrazine)] est connue pour ses propriétés
antidiabétiques (WO97/28813).

- 10 Les antidiabétiques de la famille des sulfonyles sont les produits les plus utilisés
dans le traitement du diabète de type 2 (non insulino-indépendant). Ils sont
généralement utilisés en addition à un régime alimentaire (G.EMILEN, JM.
MALOTEAUX et M. PONCHON; Pharmacol. Ther., 81, 37-51 (1999); A. SCHEEN,
Drugs, 54, 355-368 (1997)).
- 15 Parmi ces antidiabétiques, on peut notamment citer le glimépiride : Amaryl^R, Amarel^R
(EP31058), le glyburide ou glibenclamide : Diabeta^R, Daonil^R, Glynase^R (US3454635),
le glipizide : Glibenese^R, Minidiab^R, Glucotrol^R (US3669966), le gliclazide :
Diamicron^R (US3501495), le chlorpromamide : Diabinese^R, Asucrol^R (US3349124), le
tolazamide : Diabewas^R, Tolinase^R (J. Med. Pharm. Chem., 5, 815 (1962)), le
20 glibornuride : Gluborid^R, Glutril^R (US3654357), le gliquidone : Glurenorm^R
(US3708486), le glisoxepid : Prodiaban^R (US3668215), le glyhexamide : Subose^R
(US3097242), l'acétohexamide : Dymelor^R (UK912789) et leurs sels
pharmaceutiquement acceptables.

Seuls 60 à 70% des patients peuvent atteindre un bon contrôle glycémique avec ces produits. Par ailleurs, l'efficacité de la thérapie avec ces antidiabétiques diminue dans le temps. Ainsi, environ 10% de patients par an deviennent résistants au traitement. Il est donc recherché des associations permettant de supprimer ces inconvénients.

- 5 Il a maintenant été trouvé que l'association d'un antidiabétique de la famille des sulfonylurées et de la déoxyfructosazine présente un effet synergistique dans le traitement du diabète de type 2.

Plus particulièrement, l'invention concerne les associations de déoxyfructosazine et de glimépiride, glyburide ou glibenclamide, glipizide, gliclazide, chlorpromamide,
10 tolazamide, glibornuride, gliquidone, glisoxepid, glyhexamide, acétohexamide et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Encore plus préférentiellement, l'invention concerne les associations de déoxyfructosazine et de glimépiride ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, de déoxyfructosazine et de glipizide ou un de ses sels
15 pharmaceutiquement acceptables, de déoxyfructosazine et de glyburide ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'activité des associations peut être déterminée par les méthodes couramment employées par l'homme de l'art dans le domaine du diabète. Parmi ces méthodes on peut en particulier utiliser les méthodes suivantes :

- 20 A - activité en dose unique, chez le rat traité à la streptozotocine

Des rats Wistar mâles pesant 180 à 200 g sont rendus diabétiques par injection intraveineuse de 60 mg/kg de streptozotocine. Au bout de 72 heures, la glycémie des animaux est mesurée au glucomètre. Les animaux dont la glycémie est inférieure à

2 g/l ne sont pas retenus pour l'étude et ceux présentant une glycémie supérieure à 2 g/l sont traités, par voie orale, par gavage à l'aide d'une sonde gastrique, par une dose unique soit de déoxyfructosazine seule (5-50-100-150 mg/kg) ou de glimépiride seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou de glipizide seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou de glyburide
5 seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou d'une association déoxyfructosazine et glimépiride ou déoxyfructosazine et glipizide ou déoxyfructosazine et glyburide. Un groupe d'animaux ne reçoit que le véhicule. Les taux de glycémie sont mesurés à 30 minutes, 1 heure puis toutes les heures pendant 8 heures après le traitement par les produits.

B - activité en dose répétée, chez le rat traité à la streptozotocine

10 Des rats Wistar mâles pesant 180 à 200 g sont rendus diabétiques par injection intraveineuse de 60 mg/kg de streptozotocine. Au bout de 72 heures, la glycémie des animaux est mesurée au glucomètre. Les animaux dont la glycémie est inférieure à 2 g/l ne sont pas retenus pour l'étude, ceux présentant une glycémie supérieure à 2 g/l sont traités, par voie orale, par gavage à l'aide d'une sonde gastrique, par une dose par
15 jour pendant 30 jours soit de déoxyfructosazine seule (5-50-100-150 mg/kg) ou de glimépiride seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou de glipizide seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou de glyburide seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou d'une association déoxyfructosazine et glimépiride ou déoxyfructosazine et glipizide ou déoxyfructosazine et glyburide. Un groupe d'animaux ne reçoit que le véhicule. Les taux de glycémie sont mesurés 1 fois
20 par jour.

Les résultats obtenus dans les tests A et B démontrent que, chez les animaux recevant l'association, les taux de glycémie sont nettement inférieurs à ceux des animaux témoins et à ceux des animaux traités par un seul antidiabétique.

C - activité préventive chez la souris élevée à Madagascar

A des souris élevées à Madagascar, on donne par voie orale par gavage pendant 4 jours soit la déoxyfructosazine seule (5-50-100-150 mg/kg) ou le glimépiride seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou le glipizide seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou le glyburide seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou d'une association déoxyfructosazine et glimépiride ou
5 déoxyfructosazine et glipizide ou déoxyfructosazine et glyburide. Trois heures après le dernier traitement, on donne par voie orale 2 g/kg d'une solution aqueuse de glucose. Les concentrations de glucose dans le sang sont déterminées, 20 minutes plus tard, au moyen d'un glucomètre.

Dans ce test, les résultats obtenus démontrent que, chez les animaux recevant
10 l'association, l'accroissement de la concentration de glucose sanguin est nettement diminué par rapport à celui des animaux non traités et à celui des animaux traités par un seul antidiabétique.

D - activité chez le rat Zucker (fa/fa)

Des rats obèses Zucker (fa/fa) âgés de 5-6 semaines sont traités, par voie orale, en un
15 seul gavage, pendant 7 et 14 jours par la déoxyfructosazine seule (5-50-100-150 mg/kg) ou le glimépiride seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou le glipizide seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou le glyburide seul (0,1-10-20-30 mg/kg) ou d'une association déoxyfructosazine et glimépiride ou déoxyfructosazine et glipizide ou
20 déoxyfructosazine et glyburide. Les groupes contrôles sont gavés dans les mêmes conditions avec l'excipient seul. La prise alimentaire et le poids des animaux sont mesurés chaque jour au cours de l'expérience. Au bout de 7 et 14 jours, les rats sont anesthésiés au pentobarbital. Un test de tolérance au glucose (0,5g/kg) est effectué par voie intraveineuse et des échantillons de sang sont prélevés 5, 10, 15, 20, 25 et 30 minutes après l'injection afin de mesurer la glycémie et l'insulinémie.

Les résultats obtenus dans ce test démontrent que, chez les animaux recevant l'association, les réponses au test de tolérance au glucose sont nettement inférieures à celles des animaux témoins et à celles des animaux traités par un seul antidiabétique.

En thérapeutique, ces associations sont donc utiles dans la prévention et/ou le traitement du diabète de type 2. Ces associations peuvent être utilisées également dans les complications du diabète telles que les hyperlipémies, les troubles du métabolisme lipidique, les dyslipémies, l'obésité, la cataracte diabétique, la neuropathie diabétique dans ses diverses formes (polyneuropathies périphériques et ses manifestations telles que paresthésies, hyperesthésies et douleurs, mononeuropathies, radiculopathies, neuropathies autonomes, amyotrophies diabétiques), les manifestations du pied diabétique (ulcères des extrémités inférieures et du pied), la néphropathie diabétique dans ses deux formes diffuse et nodulaire.

L'association peut être employée par voie orale, parentérale ou rectale soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant l'association de déoxyfructosazine et d'un antidiabétique de la famille des sulfonylurées et, de préférence, le glimépiride, le glyburide (glibenclamide), le glipizide, le gliclazide, le chlorpromamide, le tolazamide, le glibornuride, le gliquidone, le glisoxepid, le glyhexamide, l'acétohexamide et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et, plus particulièrement, parmi le glimépiride, le glyburide (glibenclamide), le glipizide et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables et/ou éventuellement en association avec un autre produit pharmaceutiquement compatible et physiologiquement actif. Les produits qui constituent l'association peuvent être administrés simultanément,

séparément ou d'une manière étalée dans le temps de façon à obtenir le maximum d'efficacité de l'association.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés.

- 5 Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.
- 10 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants,
- 15 aromatisants ou stabilisants.

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par
- 20 exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent
- 25 également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être

dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

La présente invention concerne également la méthode de prévention et/ou de traitement du diabète de type 2 ou ses complications chez l'homme qui consiste à administrer au patient une association de déoxyfructosazine et d'un antidiabétique de la famille des sulfonyles et, de préférence, le glimépiride, le glyburide (glibenclamide), le glipizide, le gliclazide, le chlorpromamide, le tolazamide, le glibornuride, le gliquidone, le glisoxepid, le glyhexamide, l'acétohexamide et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et, plus particulièrement, parmi le glimépiride, le glyburide (glibenclamide), le glipizide et leurs sels pharmaceutiquement acceptables soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée et du taux de glycémie initial.

Elles sont généralement, chez l'homme adulte, de 50 à 600 mg par jour de déoxyfructosazine, par voie orale, en une ou plusieurs prises, la dose de l'antidiabétique de la famille des sulfonyles étant ajustée pour obtenir un taux de glycémie normal.

Les doses de l'antidiabétique de la famille des sulfonyles seront déterminées au cas par cas. Elles pourront être identiques ou inférieures aux doses préconisées en utilisation unique. Ainsi, la dose sera de 0,5 à 6 mg/jour de glimépiride ou de 2 à 20 mg/jour de glipizide ou de 1 à 10 mg/jour de glyburide.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter tel que le taux de glycémie initial.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une association de
5 déoxyfructosazine et d'un antidiabétique de la famille des sulfonylurées et, de
préférence, le glimépiride, le glyburide (glibenclamide), le glipizide, le gliclazide, le
chlorpromamide, le tolazamide, le glibornuride, le gliquidone, le glisoxepid, le
glyhexamide, l'acétohexamide et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et, plus
10 particulièrement, parmi le glimépiride, le glyburide (glibenclamide), le glipizide et leurs
sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament utile pour
la prévention et/ou le traitement du diabète de type 2 et ses complications.

REVENDEICATIONS

- 1 - Association de déoxyfructosazine et d'un antidiabétique de la famille des sulfonylurées ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 2 - Association selon la revendication 1 dans laquelle l'antidiabétique de la famille des sulfonylurées est le glimépiride, le glyburide (glibenclamide), le glipizide, le gliclazide, le chlorpromamide, le tolazamide, le glibornuride, le gliquidone, le glisoxepid, le glyhexamide ou l'acétohexamide et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 3 - Association de déoxyfructosazine et de glimépiride ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10 4 - Association de déoxyfructosazine et de glipizide ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 5 - Association de déoxyfructosazine et de glyburide ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 15 6 - Association selon l'une des revendications 1 à 5 pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.
- 7 - Composition pharmaceutique contenant une association selon l'une des revendications 1 à 6.
- 8 - Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament utile pour la prévention et/ou le traitement du diabète de type 2 et ses complications.
- 20

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A, D	WO 97 28813 A (INSTITUTE MALGACHE DE RECHERCHES APPLIQUEES ET AL) 14 août 1997 (1997-08-14) * revendications 23-28 * ---	1-8	A61K31/496 A61P3/10 A61K31/496 A61K31/401 A61K31/155
A	US 5 859 037 A (R. W. WHITCOMB) 12 janvier 1999 (1999-01-12) * revendications 1-8 * -----	1-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
11 août 2000		Siatou, E	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire		T: théorie ou principe à la base de l'invention E: document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons &: membre de la même famille, document correspondant	