

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 531 859

②① N° d'enregistrement national : **83 13232**

⑤① Int Cl³ : A 61 K 31/22.

①② **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②② Date de dépôt : 11 août 1983.

③① Priorité DE, 12 août 1982, n° P 32 29 955.9.

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 8 du 24 février 1984.

⑥① Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : *SCHULZE Heinrich, ERICHSEN Friedrich
Karl et FISCHER Wolfgang.* — DE.

⑦② Inventeur(s) : Heinrich Schulze, Friedrich Karl Erichsen
et Wolfgang Fischer.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : D. A. Casalonga, Josse et Petit.

⑤④ Produits pharmaceutiques avec action analgésique à base d'acides gras.

⑤⑦ La présente invention concerne l'utilisation des acides
gras, des acides gras hydroxylés et des acides gras cétoni-
ques, à chaîne courte, leurs sels et leurs esters, comme
analgésiques.

FR 2 531 859 - A1

Produits pharmaceutiques avec action analgésique.

La présente invention concerne des produits pharmaceutiques avec action analgésique. Les analgésiques sont aujourd'hui subdivisés en ce qu'on appelle "les analgésiques faibles" qui sont utilisés pour les douleurs de tous les jours et comme antiphlogistiques et auxquels appartiennent par exemple les dérivés de l'acide salicylique, les dérivés de la pyrazolone, les dioxopyrazolidines et tout récemment les dérivés de l'acide indolye acétique. L'intensité de l'action de ces composés est en générale insuffisante pour soulager les états de souffrance sérieux et les plus douloureux. Dans ce cas, on utilise ce qu'on appelle les "analgésiques forts" qui dérivent surtout de la morphine ou qui appartiennent au groupe de la péthidine, méthadone, morphinane ou benzomorphane. Malheureusement tous les analgésiques forts présentent l'inconvénient plus ou moins marqué d'avoir à côté de l'action analgésique également tout une série d'actions secondaires qui rendent en partie problématique leur utilisation, par exemple ils provoquent des dépressions respiratoires et phénomènes analogues. En premier lieu, l'action secondaire éventuelle que ces composés à forte activité déclenchent sont des phénomènes de toxicomanie plus ou moins accentués et plus ou moins rapides selon la disposition du malade, de sorte qu'également pour ces raisons leur utilisation pour des maladies de longue durée pose des problèmes. Par conséquent, il existe jusqu'ici un besoin urgent de mettre au point des analgésiques à forte activité qui ne soient pas addictogènes.

La présente invention a pour objet la mise au point d'un nouveau analgésique fort.

Pour réaliser cet objet, un produit pharmaceutique avec action analgésique est proposé qui est caractérisé par le fait qu'il contient des acides gras et/ou ou des acides gras hydroxylés et/ou des acides gras cétoniques, à chaîne courte.

Des acides gras à chaîne courte et, en particulier, l'acide butyrique, sont utilisés occasionnellement en pharmacie comme agents pour le traitement local des verrues, en outre, l'acide butyrique et le butyrate de sodium ont été proposés par exemple déjà en application externe pour le nettoyage des tumeurs. Une action analgésique des acides gras, des acides gras hydroxylés ou des acides gras cétoniques, à chaîne courte, n'a toutefois pas été décrite

jusqu'ici. D'une façon tout à fait surprenante on a alors montré que, par administration intravasculaire de ces composés, il se produisait un effet analgésique fort qui, de plus, persistait relativement longtemps. Aucun effet secondaire n'a pu être constaté dans les essais thérapeutiques faits
5 jusqu'ici, à l'exception d'une certaine action sédative.

De préférence, sont utilisés selon l'invention soit les sels des acides gras, soit en particulier leurs esters car ceux-ci sont inactifs du point de vue osmotique et peuvent être transformés en les quantités nécessaires pour des préparations pharmaceutiques suffisamment stables. Pour les esters plus
10 difficilement solubles, le traitement peut s'effectuer conjointement avec des émulsifiants physiologiquement sans danger. La posologie s'élève à environ 200 mmoles à 1000 mmoles par 24 heures.

Les acides et les esters d'acides utilisés selon l'invention, sont connus et peuvent être préparés selon les procédés usuels de synthèse des
15 acides carboxyliques, des acides carboxyliques hydroxylés et des acides carboxyliques cétoniques ou de leurs esters. Un acide β -hydroxybutyrique lévogyre peut par exemple être obtenu selon le procédé décrit dans le brevet allemand n° 27 33 202. Sont utilisés de préférence ceux des composés qui, par suite de leur stabilité et de leur inactivité osmotique, etc, sont particu-
20 lièrement appropriés pour la fabrication de préparations intravasculaires pharmaceutiques. Comme esters on utilise de préférence les composés dans lesquels également la partie alcool est physiologiquement sans danger ou même propre au métabolisme comme par exemple les esters de la glycérine.

La fabrication des préparations pharmaceutiques s'effectue de façon
25 connue, éventuellement en ajoutant des émulsifiants pour les esters plus difficilement solubles dans l'eau comme par exemple en utilisant de la lécithine, des mélanges de triglycérides d'acides et produits analogues.

La présente invention est illustrée par les exemples descriptifs et non limitatifs ci-après.

30 EXEMPLE 1

35 g de tributyrate de glycérine et 9,55 g de lécithine sont dissous dans 33 g d'un tampon de phosphate isotonique et homogénéisé dans un homogénéisateur. L'homogénéisat est versé dans des fioles usuelles pour injections et stérilisé de la façon habituelle.

EXEMPLE 2

La solution pour perfusion décrite dans l'exemple 1, a été essayée cliniquement pour des états de souffrance les plus douloureux. Sur une patiente ayant des métastases des os après un cancer du sein et qui a reçu
5 jusqu'à présent les doses d'analgésique les plus élevées, la douleur a pu être complètement éliminée pendant 24 heures après une perfusion. Chez d'autres malades ayant un cancer du colon traité par radiologie et par chimiothérapie, l'administration des analgésiques les plus forts pouvait être
10 arrêtée à intervalle de 2 à 3 heures après qu'ils aient reçu des perfusions de la solution décrite dans l'exemple 1. Egaleme nt pour des malades avec métastases multiples, après un cancer de la prostate, le besoin en analgésique pouvait être déjà diminué de 90% après la deuxième perfusion car le malade ne souffrait presque plus. L'action de la perfusion et l'absence de douleur obtenues ainsi se maintenaient environ deux jours, puis les prochai-
15 nes perfusions devaient être administrées.

REVENDEICATIONS

1. Produits pharmaceutiques avec action analgésique, caractérisés par le fait qu'ils contiennent des acides gras et/ou des acides gras hydroxylés et/ou des acides gras cétoniques, à chaîne courte ou les sels ou les esters
5 de ceux-ci.
2. Produits pharmaceutiques avec action analgésique, caractérisés par le fait qu'ils contiennent des esters d'acides gras et/ou d'acide gras hydroxylés et/ou d'acides gras cétoniques, à chaîne courte.
3. Produits pharmaceutiques selon la revendication 2, caractérisés par
10 le fait qu'ils contiennent des esters de l'acide butyrique.
4. Produits pharmaceutiques selon la revendication 2, caractérisés par le fait qu'ils contiennent des tributyrates de glycérine.
5. Produits pharmaceutiques selon la revendication 2, caractérisés par le fait qu'ils contiennent des esters de l'acide β -hydroxybutyrique.
- 15 6. Produits pharmaceutiques selon la revendications 2, caractérisés par le fait qu'ils contiennent des esters de l'acide acéto-acétique.