ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

# BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1009851A3

NUMERO DE DEPOT : 09600021

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 07 Octobre 1997

**Le Ministre des Affaires Economiques,**

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 11 Janvier 1996 à 14H40 à l 'Office de la Propriété Industrielle

# ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : THIEBAULD Charles Marie
rue Victor Allard 120, B-1180 BRUXELLES(BELGIQUE)

représenté(e)(s) par : VOSSWINKEL Philippe, GEVERS Patents S.A., Brussels Airport Bus. Park-Holidaystr. 5-1831 DIEGEM.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES CEPHALEES ET SON UTILISATION.

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 07 Octobre 1997
PAR DELEGATION SPECIALE :

**"Composition pharmaceutique pour le traitement des céphalées et son utilisation".**

La présente invention est relative à une composition pharmaceutique utilisable dans le traitement des céphalées, notamment pour empêcher les céphalées et/ou en réduire la fréquence et à son utilisation.

Comme on le sait, la xylocaïne est un anesthésique local, dont le principe actif est la lidocaïne ou diéthylamino-diméthyl-2,6-acétanilide qui fait partie du groupe des anesthésiques locaux à liaison amide. Son action est utilisée dans toutes les affections où on recherche une anesthésie tissulaire locale, soit dans un but de sédation, soit pour toute intervention ou manipulation chirurgicale au niveau d'un territoire localisé. L'adrénaline, épinéphrine ou lévorénine est la variété lévogyre de l'alcool 3,4-dihydroxy-α-[(méthylamino)méthyl]benzylique qui est produite par l'organisme. Son action se situe au niveau des récepteurs α et ß du système sympathique. L'effet α est responsable d'une vasoconstriction des vaisseaux périphériques irriguant la peau et les muqueuses et d'une contraction des muscles lisses. L'effet ß provoque une vasodilatation au niveau splanchnique, coronarien et des muscles squelettiques. C'est une substance qui possède une action chronotrope positive et inotrope et qui provoque un relâchement des muscles lisses non vasculaires, notamment de l'utérus et de l'intestin. On l'utilise comme stimulant cardiaque, en particulier en cas de choc ou d'hypotension sévère et pour induire une vasoconstriction locale. Cette propriété de l'adrénaline

est encore mise à profit pour retarder la résorption des anesthésiques locaux et donc prolonger et renforcer leur action. L'association de xylocaïne et d'adrénaline est quant à elle utilisée pour les infiltration, pour la chirurgie et la dentisterie. Son indication s'étend aux anesthésies locale, locorégionale, péridurale, plexique, aux infiltrations intra- et paraarticulaires et aux infiltrations parasympathiques. L'association d'adrénaline et de xylocaïne augmente la durée d'action de plus de 50 %, le temps d'installation restant identique à celui de l'administration de xylocaïne seule. La durée de l'action locale de solutions diluées d'adrénaline varie d'après la rapidité avec laquelle elles sont résorbées, à savoir d'une demi-heure à deux heures et plus. La lidocaïne est contre-indiquée chez les patients reconnus hypersensibles aux anesthésiques locaux du type amide ou à l'un des constituants de la solution de lidocaïne. L'adrénaline est contre-indiquée chez les patients souffrant d'arythmie, de cardiopathies ischémiques, de diabète, de thyréotoxicose, chez les patients traités par la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques. L'anesthésie locale par l'association de ces deux constituants est formellement contre-indiquée pour l'anesthésie d'organes à circulation terminale, à savoir doigts, orteils, nez, etc.

Les produits habituellement utilisés dans les crises de céphalées et/ou de migraines sont les dérivés de l'aspirine et du paracétamol associés ou non à de la caféine et les dérivés de tartrate d'ergotamine. Ces substances ne sont pas ou peu actives dans les accès aigus. Leurs contre-indications sont nombreuses et reprises dans la pharmacopée. Il existe actuellement une autre substance, à savoir le sumatriptan, qui se prend par la voie orale ou par injection intradermique. Les résultats obtenus avec ce produit sont loin de ceux attendus et ce produit présente également l'inconvénient

qu'il coûte extrêmement cher au patient. Les bêta-bloquants et anti-inflammatoires donnent également des résultats mais ceux-ci sont inconstants et ces substances présentent des contre-indications majeures. Le méthysergide est efficace mais peut provoquer une fibrose péritonéale. La codéine est active mais présente de nombreuses contre-indications et effets secondaires.

La présente invention a pour but de remédier aux inconvénients précités des produits actuellement utilisés dans le traitement des céphalées, en prévoyant une composition pharmaceutique permettant d'empêcher les céphalées et/ou de réduire la fréquence de celles-ci de manière nettement plus efficace que les produits connus et ceci sans aucune contre-indication majeure.

La composition utilisée dans le traitement des céphalées, suivant l'invention, comprend, à cet effet, comme ingrédient actif, un mélange d'au moins un anesthésique local avec un composé adrénergique choisi dans le groupe comprenant l'épinéphrine, la norépinéphrine, leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs mélanges, en association avec un excipient pharmacologiquement acceptable.

Suivant une forme avantageuse de l'invention, l'anesthésique local est du type amide, ester ou éther.

Suivant une autre forme de réalisation avantageuse de l'invention, la composition comprend comme anesthésique local du chlorhydrate de lidocaïne et comme composé adrénergique du bitartrate d'épinéphrine, le rapport en poids du composé adrénergique à l'anesthésique local étant de l'ordre de 1/500 à 1/6000, avantageusement d'environ 1/1600.

L'invention se rapporte également à l'utilisation de la composition précitée.

Comme on vient de le mentionner, la composition de l'invention est constituée d'un mélange d'au

moins un anesthésique local avec un composé adrénergique du type épinéphrine, norépinéphrine ou leurs sels ou mélanges pharmaceutiquement acceptables, en association avec un excipient pharmacologiquement acceptable. On utilisera à cet égard les trois grandes familles d'anesthésiques locaux, à savoir du type amide, ester ou éther. Des exemples d'anesthésiques du type amide sont la lidocaïne, l'étidocaïne, la mépivacaïne, la bupivacaïne et la prilocaïne, des exemples d'anesthésiques du type ester sont la cocaïne, l'amyléine, la benzocaïne, le butoforme, la procaïne, la tétracaïne, la butacaïne, l'oxybuprocaïne et la paréthoxycaïne et des exemples d'anesthésiques du type éther sont la quinisocaïne et la pramocaïne. On peut également utiliser les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables de ces composés comme les chlorhydrates, notamment le chlorhydrate de lidocaïne ou xylocaïne, le chlorhydrate de bupivacaïne ou marcaïne, le chlorhydrate de cocaïne, le chlorhydrate de procaïne, le chlorhydrate de tétracaïne. Le composé adrénergique est quant à lui l'épinéphrine, la norépinéphrine ou un mélange d'épinéphrine et de norépinéphrine ou encore un sel pharmaceutiquement acceptable de ces composés comme le bitartrate ou le borate d'épinéphrine. Une composition particulièrement active dans le traitement des céphalées est la composition comprenant comme anesthésique local du chlorhydrate de lidocaïne et comme composé adrénergique du bitartrate d'épinéphrine. Suivant l'invention, le rapport en poids du composé adrénergique à l'anesthésique local est de l'ordre de 1/500 à 1/6000, avantageusement de l'ordre de 1/1000 à 1/2000 et le plus avantageusement d'environ 1/1600.

La composition de l'invention se révèle en fait extrêmement active dans le traitement des céphalées de toutes origines, c'est-à-dire des céphalées intra- et extracranienne, des migraines, du "cluster headache" et

des algies de la face. Par conséquent, il est entendu que le terme "céphalées" utilisé dans le cadre de la présente invention englobe toutes ces affections.

Les expressions "dose unitaire" et "dose posologique" telles qu'elles sont utilisées dans le présent mémoire, désignent une dose physiquement déterminée contenant une quantité déterminée de constituants actifs, cette quantité étant telle qu'une ou plusieurs doses sont nécessaires pour obtenir un effet avantageux. D'une façon générale, la composition anti-céphalées suivant l'invention se présente sous la forme d'une solution injectable ou pour application locale, d'un onguent, d'une pommade, d'un patch. Lorsque la composition de l'invention est sous la forme de solution injectable elle comprend avantageusement, comme excipient, de l'eau et d'autres excipients usuels comme par exemple un agent isotonique, un agent antioxydant et un agent conservateur. On pourrait également envisager d'utiliser à la place de l'eau, une solution huileuse ou tout autre vecteur pharmacologique adéquat. Lorsque la composition suivant l'invention est à administrer par injection, elle se présente avantageusement sous une forme posologique unitaire dont la dose en substances actives a été préétablie de sorte que l'administration de la dose de ces substances pourra se faire d'une façon très simple. Avantageusement, cette dose est généralement de l'ordre de 400 mg d'anesthésique local et de 0,25 mg de composé adrénergique.

La composition de l'invention sous la forme de solution s'administre par injection sous le scalp au niveau de la protubérance occipitale, plus particulièrement à proximité de l'émergence du nerf grand occipital et de l'artère occipitale. L'association médicamenteuse provoque une sédation complète de la douleur dans un laps de temps s'étendant de 2 heures à 4 heures. D'une manière générale, l'effet se manifeste avec une remar-

quable constante après une période de l'ordre de 120 à 150 minutes.

On donne ci-après deux exemples non limitatifs de formulations galéniques pouvant être utilisées suivant l'invention à titre de composition dans le traitement des céphalées sous forme injectable et sous forme d'onguent.

**Exemple 1**

Solution pour injection :

| | |
|---|---|
| Chlorhydrate de lidocaïne | 400 mg |
| Bitartrate d'épinéphrine | 0,25 mg |
| Chlorure de sodium | 5 mg |
| Métabisulfite de sodium | 3 mg |
| Méthyl parahydroxybenzène | 3 mg |
| Eau | quantité suffisante pour faire 20 ml |

**Exemple 2**

Onguent :

| | |
|---|---|
| Chlorhydrate de lidocaïne | 50 mg |
| Epinéphrine | 1 cc d'une solution aqueuse à 1 % |
| Huile d'amandes douces | 4 g |
| Crème cétylique | quantité suffisante pour faire 60 g |

L'effet curatif dans le traitement des céphalées au moyen de la solution injectable de l'Exemple 1 a été démontré pour un nombre statistiquement significatif de cas : 35 cas positifs sur 45. La répartition s'établit de la façon suivante : 45 cas étudiés, 35 cas résultats positifs, 8 ne répondent pas, 2 indiquent un effet peu satisfaisant et sont répertoriés comme douteux. Si on comptabilise les accès douloureux : 53 sont positifs, 8 sont négatifs et 2 sont douteux. On n'a pas constaté de réactions secondaires désagréables ou nocives, le patient présentant simplement une anesthésie temporaire du scalp autour de l'endroit d'injec-

tion. Il faut évidemment éviter toute injection intra-artérielle ou intraveineuse et respecter le dosage et la quantité prévue. Aucun effet secondaire n'a été enregistré si ce n'est une anesthésie temporaire du scalp autour de l'endroit d'injection et une sensibilité cutanée au point d'injection pendant 48 heures suivant celle-ci. La fourchette d'âge des patients traités s'étendait de 14 à 70 ans.

La dose utilisée de solution aqueuse de l'Exemple 1 est de l'ordre de 3 cc à raison de 1,5 cc à chaque point d'émergence du nerf occipital, l'activité se manifestant déjà à partir d'une dose de 2 cc. La dose a été injectée en une seule fois et n'a pas dû être répétée dans la majorité des cas. Il est cependant parfois nécessaire de répéter l'injection en changeant de point d'injection en cas d'échec; il existe, en effet, d'importantes variations anatomiques individuelles. Le traitement par la composition de l'invention permet non seulement d'espacer mais également de faire disparaître les crises de céphalées dans un nombre important de cas. On notera également que ce traitement est constant chez les patients qui ont répondu positivement. A chaque récidive, toujours de plus en plus espacée, le patient est soulagé.

Deux hypothèses sont proposées pour tenter d'expliquer l'effet surprenant de la composition de l'invention :

- le composé adrénergique prolongerait l'action anesthésiante de l'anesthésique local qui, via le ganglion cervical supérieur, agirait sur les nerfs sensitifs méningés;
- le composé adrénergique provoquerait une vasoconstriction des branches méningée et mastoïde issues de l'artère occipitale.

L'oedème provoqué par les mécanismes étiopathogéniques des céphalées et des migraines, encore peu

connus, provoque une compression des nerfs sensitifs qui engendre la douleur. L'anesthésie de ceux-ci la supprime. L'action serait suffisamment longue pour éviter la reprise de la sensation douloureuse. En revanche, un mécanisme de vasoconstriction privilégie l'hypothèse d'une résorption de l'oedème; cela expliquerait le temps de latence et l'absence de douleur récurrente dans la majorité des cas. Les deux effets se superposent peut-être.

Il est bien entendu que la présente invention n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisation décrites et que bien des modifications peuvent être envisagées sans sortir du cadre du présent brevet.

**REVENDICATIONS**

1. Composition pharmaceutique pour empêcher les céphalées et/ou en réduire la fréquence, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme ingrédient actif, un mélange d'au moins un anesthésique local avec un composé adrénergique choisi dans le groupe comprenant l'épinéphrine, la norépinéphrine, leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs mélanges, en association avec un excipient pharmacologiquement acceptable.

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que l'anesthésique local est du type amide, ester, ou éther.

3. Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que l'anesthésique local est du type amide et est choisi dans le groupe comprenant la lidocaïne, l'étidocaïne, la mépivacaïne, la bupivacaïne, la prilocaïne et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

4. Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que l'anesthésique local est du type ester et est choisi dans le groupe comprenant la cocaïne, l'amyléine, la benzocaïne, le butoforme, la procaïne, la tétracaïne, la butacaïne, l'oxybuprocaïne, la paréthoxycaïne et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

5. Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que l'anesthésique local est du type éther et est choisi dans le groupe comprenant la quinisocaïne, la pramocaïne et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

6. Composition suivant la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle comprend comme anesthésique local du chlorhydrate de lidocaïne et comme composé adrénergique du bitartrate d'épinéphrine.

7. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le rapport

en poids du composé adrénergique à l'anesthésique local est de l'ordre de 1/500 à 1/6000.

8. Composition suivant la revendication 7, caractérisée en ce que le rapport en poids précité est de l'ordre de 1/1000 à 1/2000.

9. Composition suivant la revendication 8, caractérisée en ce que le rapport en poids est d'environ 1/1600.

10. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution injectable ou pour application locale, d'un onguent, d'une pommade, d'un patch.

11. Composition suivant la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle est une solution injectable et comprend, comme excipient, de l'eau.

12. Composition suivant la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'une dose unitaire ou posologique contenant environ 400 mg de chlorhydrate de lidocaïne et 0,25 mg de bitartrate d'épinéphrine en solution dans l'eau.

13. Utilisation de la composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la préparation d'un médicament pour empêcher les céphalées et/ou en réduire la fréquence.

14. Méthode pour le traitement des céphalées, caractérisée en ce qu'on administre par injection une dose thérapeutique efficace d'une composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 12 en solution sous le scalp au niveau de la protubérance occipitale.

15. Méthode suivant la revendication 14, caractérisée en ce qu'on administre ladite dose thérapeutique sous la forme d'une solution aqueuse comprenant 400 mg de chlorhydrate de lidocaïne et 0,25 mg de bitartrate d'épinéphrine.

Numero de la demande nationale

Office européen des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2 de la loi belge sur les brevets d'invention du 28 mars 1984

BO 5955
BE 9600021

## DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | Revendication concernée | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6) |
|---|---|---|---|
| X | J.ROY.COLL.GEN.PRACTIT., 1976, 26/166 (372-376), ENGLAND, XP000605757<br>HAY K.M.: "The treatment of pain trigger areas in migraine"<br>* abrégé *<br>----- | 1-3,6-8, 10,11, 13-15 | A61K31/46<br>A61K31/165<br>A61K31/135<br>A61K31/445<br>A61K31/245<br>A61K31/215<br>A61K31/47 |

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)

A61K

| Date d'achèvement de la recherche | Examinateur |
|---|---|
| 18 Octobre 1996 | Leherte, C |

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

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 antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant



EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)