



N° 894.110

Classif. Internat.:

Mis en lecture le:

A61K/C07D

01-12-1982

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 13 août 1982 à 14 h. 35*

au Service de la Propriété industrielle;

## ARRÊTE :

**Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F., S.P.A., Viale Amelia, 70 (Rome) (Italie)**

repr. par l'Office Biebuyck à Bruxelles,

D. 49.0

un brevet d'invention pour : Utilisation de la trazodone dans le traitement des ulcères gastro-intestinaux,  
(Inv. : B. Silvestrini)

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Italie le 17 août 1981, n° 23543 A/81

**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'exhaustivité 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 1982

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

694.110

79.420

BREVET D'INVENTION

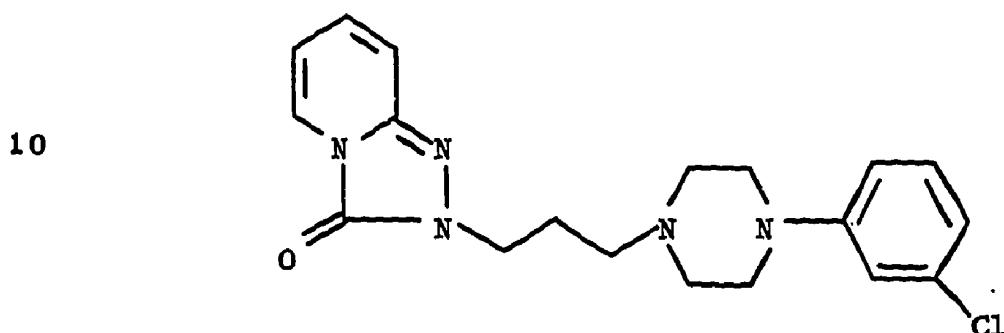
au nom de : Société dite : AZIENDE CHIMICHE RIUNITE  
ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A.

Inventeur : Prof. Bruno SILVESTRINI

"Utilisation de la trazodone dans le traitement des  
ulcères gastro-intestinaux".

Convention Internationale : Priorité d'une demande de  
brevet déposée en Italie le 17 août 1981 sous le n°  
23543 A/81.

La présente invention concerne une nouvelle utilisation de la trazodone dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux. La trazodone, à savoir la 2-[3-[4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-(2H)-one, répond à la formule structurale suivante :



15 La trazodone est habituellement administrée sous forme de son sel chlorhydrate, mais on peut utiliser n'importe quel sel pharmaceutiquement acceptable.

20 La trazodone est un médicament faisant l'objet de brevets demandés dans différents pays [voir notamment la demande de brevet italien n° 12993 A/65, le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.381.009 et le brevet japonais n° 555140] ; dans ces brevets, les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques du médicament sont attribuées à ses activités tranquillisante, 25 hypotensive et analgésique.

Par la suite, on a décrit et breveté certaines utilisations complémentaires de la trazodone :

30 1. L'utilisation de la trazodone en association avec la L-dopa pour la maladie de Parkinson (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.131.675).

2. L'utilisation de la trazodone pour le traitement des attaques brusques (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.154.832).

35 3. L'utilisation de la trazodone pour la maladie de Parkinson et d'autres syndromes extra-pyra-

midaux caractérisés par des tremblements (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.162.318).

La trazodone est actuellement utilisée en thérapie dans différents pays (notamment en Italie, en Grande-Bretagne, en République Fédérale d'Allemagne, etc.) comme agent psychotrope, en particulier, pour les états dépressifs et les troubles neurologiques.

On pense que l'activité antidépressive de la trazodone est due à son action analgésique (Silvestrini, B. "Remarques introducives sur la trazodone et sa position dans le traitement des maladies psychiatriques" dans : "Trazodone, a new broad spectrum antidepressant". Proc. Symp. 11e C.I.N.P. Congr. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. Vienne 1978. Eds. S. Gershon, K. Rickels, B. Silvestrini - Excerpta Med. Amsterdam, 1-7, 1980).

A la connaissance de la Demanderesse, il n'existe aucune publication ou étude antérieure relative à l'utilisation de la trazodone dans le traitement des ulcères gastro-intestinaux.

Une telle utilisation ne pouvait être prévue ou suggérée qu'indirectement sur la base des éléments suivants : en premier lieu, on sait généralement que les ulcères gastro-intestinaux ont une base psychosomatique ; en conséquence, on pouvait éventuellement prévoir que la trazodone puisse remédier aux ulcères gastro-intestinaux en agissant sur leur composante mentale. Toutefois, les expériences sur animaux pratiquées avec la trazodone pour vérifier cette possibilité ont été décourageantes. Comme on le démontrera plus en détail ci-après, la trazodone est inactive contre les ulcères provoqués par contrainte chez les rats suivant Rossi et al., ces ulcères étant considérés comme des ulcères spécifiques provoqués par des

agressions (Rossi, G., Bonfils, S., Lieffogh, F. et Lambling, A. Technique nouvelle pour produire des ulcérations gastriques chez le rat blanc : L'ulcère de contrainte. Comp. Rend. des Séances de la Soc. de Biol. 150 : 2124-2126, 1956). En deuxième lieu, Knobel (Knobel, M. Trazodone and psychosomatic medicine. Curr. Ther. Res. 15 : 789-798, 1973) a mentionné des effets favorables de la trazodone chez 24 patients atteints de troubles gastro-intestinaux. Toutefois, 10 l'estimation de l'efficacité a été effectuée sur la base de la réponse subjective des patients à la trazodone ; de plus, il n'a nullement été fait mention de lésions ou d'ulcères gastro-intestinaux. L'étude de Knobel a été effectuée en se basant sur l'hypothèse selon laquelle la trazodone pourrait être utile en cas de troubles gastro-intestinaux par suite de ses propriétés psychotropes. Sur la base de ce raisonnement, n'importe quel médicament psychotrope pourrait être utilisé en cas de troubles gastro-intestinaux, 15 notamment les ulcères peptiques, puisqu'aussi bien on considère que la composante psychosomatique est généralement présente dans ces maladies. En revanche, la Demanderesse a découvert que la trazodone exerçait une activité antisécrétoire spécifique et que, notamment, elle influençait l'ulcère peptique d'une manière 20 plus spécifique et imprévisible.

En troisième lieu, on sait que certains médicaments antidépresseurs exercent une action semblable à celle de la cimétidine sur les récepteurs de H<sub>2</sub> 30 ou sur les systèmes biologiques ayant des propriétés pharmacologiques analogues à celles des récepteurs de H<sub>2</sub> (Kanof, P.D. et Greengard, P. Brain histamine receptors as targets for antidepressant drugs. Nature 272 : 329-333, 1978). La cimétidine est un agent anti-ulcère qui agit en bloquant les récepteurs de H<sub>2</sub> ; 35

en conséquence, les antidépresseurs qui, tout comme la cimétidine, bloquent les récepteurs de H<sub>2</sub>, peuvent exercer une activité anti-ulcère. Toutefois, la trazodone n'agit pas sur les récepteurs de H<sub>2</sub>, ainsi qu'on le démontrera en détail ci-après.

En conclusion, dans la technique antérieure, il n'existe aucune indication précise relative à la valeur potentielle de la trazodone dans les ulcères gastro-intestinaux.

10      Expériences

La trazodone a fait l'objet d'études tant chez l'animal que chez l'homme (les références mentionnées dans les expériences ci-après se rapportent au sel chlorhydrate de la trazodone). Les expériences pratiquées sur animaux peuvent être décrites comme suit :

15      Sécrétion gastrique

Les effets de la trazodone sur la sécrétion gastrique ont été étudiés à la fois chez des animaux normaux et chez des animaux traités à la réserpine.

20      Rats ayant subi l'opération de Shay (Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.S., Meranze, D., Gruenstein, M. et Siplet, H.A. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. Gastro-enterology 5: 43, 1945). On a administré de la trazodone et de la réserpine simultanément à la ligature du pylore. On a recueilli le suc gastrique et on l'a examiné quatre heures après l'opération. Les résultats obtenus avec la trazodone sont repris dans le 25 tableau I.

TABLEAU I

Effets de la trazodone sur la sécrétion gastrique chez des rats 4 heures après l'opération de Shay.

	Traitements	Nombre de rats	Volume de sécrétion gastrique (ml $\pm$ erreur type)	Débit total d'acide (mg de HCl $\pm$ erreur type)
5				
10	Solution saline	10	2,8 $\pm$ 0,33	9,7 $\pm$ 1,00
15	Trazodone 5 mg/kg par voie sous-cutanée	10	2,6 $\pm$ 0,26 N.S.	9,2 $\pm$ 0,84 N.S.
20	Trazodone 10 mg/kg par voie sous-cutanée	10	1,2 $\pm$ 0,23 $P < 0,001$	3,3 $\pm$ 0,58 $P < 0,001$
25	Trazodone 20 mg/kg par voie sous-cutanée	10	0,9 $\pm$ 0,12 $P < 0,001$	1,8 $\pm$ 0,24 $P < 0,001$
30	Réserpine 5 mg/kg par voie intraperitoneale	10	5,3 $\pm$ 0,19	22,9 $\pm$ 0,82
35	Réserpine 5 mg/kg par voie intraperitoneale + trazodone 5 mg/kg par voie sous-cutanée	10	4,8 $\pm$ 0,29 N.S.	22,1 $\pm$ 0,60 N.S.

TABLEAU I (suite)

	Traitements	Nombre de rats	Volume de sécrétion gastrique (ml $\pm$ erreur type)	Débit total d'acide (mg de HCl $\pm$ erreur type)
5	Réserpine 5 mg/kg par voie intraperitoneale + trazodone 10 mg/kg par voie sous-cutanée	10	3,6 $\pm$ 0,31 P < 0,001	10,4 $\pm$ 0,76 P < 0,001
10	Réserpine 5 mg/kg par voie intraperitoneale + trazodone 20 mg/kg par voie sous-cutanée	10	3,1 $\pm$ 0,17 P < 0,001	7,5 $\pm$ 0,30 P < 0,001
15				
20				
25				

La trazodone réduit les sécrétions gastriques tant chez les rats normaux que chez les rats traités à la réserpine et cet effet est en relation avec la dose.

L'activité anti-ulcère de la trazodone a fait l'objet d'études conformément aux méthodes suivantes :

a) Ulcères de contrainte. Ces ulcères ont été produits comme décrit par Rossi et al. (Rossi, G., Bonfils, S., Lieffogh, F. et Lambling, A. Technique nouvelle pour produire des ulcérations gastriques chez le rat blanc : L'ulcère de contrainte. Comp. Rend. des Séances de la Soc. de Biol. 150: 2124-2126, 1956). Les animaux ont été sacrifiés 15 heures après la contrainte.

b) Ulcères produits par la ligature du pylore.  
Les rats ont subi l'opération de Shay et al. (Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.S., Meranze, D., Gruenstein, M. et Siplet, H.A. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. Gastroenterology 5: 43, 1945) et ils ont été examinés 18 heures plus tard.

c) Ulcères provoqués par la réserpine. Ces ulcères ont été produits comme décrit par Burberi et al. (Burberi, S., Cioli, V. et Piccinelli, D. Effects of benzydamine on experimental gastric ulcers produced by indomethacin and reserpine. Pharmacol. Res. Commun. 2: 91-95, 1970). Les rats ont été examinés 6 heures après le traitement.

d) Ulcères provoqués par l'indométhacine.  
Ces ulcères ont été provoqués comme décrit par Burberi et al. Les rats ont été examinés 18 heures après le traitement.

La gravité des lésions a été calculée conformément au système de notation de Cioli et al. (Cioli, V., Silvestrini, B. et Dordoni, F. Evaluation of the potential of gastric ulceration after administration of certain drugs. Exp. Mol. Pathol. 6: 68-83, 1967).

Le tableau II résume les résultats obtenus avec la trazodone en adoptant les méthodes décrites ci-dessus.

894-110

9

TABLEAU II

Effets de la trazodone sur différents types d'ulcères.

	Essai	Dose mg/kg	Nombre de rats	Animaux atteints d'ulcères (%)	Notation
5	Ulcères provoqués par contrainte	Témoins	10	100	3,6
		20 par voie sous-cutanée	10	90 N.S.	3,2
		40 par voie sous-cutanée	10	100 N.S.	3,3
10	Ulcères de Shay	Témoins	10	100	3,0
		10 par voie sous-cutanée	10	70 N.S.	2,1
		20 par voie sous-cutanée	10	50 $P < 0,05$	1,5
15	Ulcères provoqués par la réserpine	Témoins	10	70	2,4
		5 par voie sous-cutanée	10	30 N.S.	0,8
		10 par voie sous-cutanée	10	10 $P < 0,05$	0,4
20	Ulcères provoqués par l'indométhacine	Témoins	10	80	2,8
		15 par voie orale	10	60 N.S.	1,6
		30 par voie orale	10	40 N.S.	1,2
25		60 par voie orale	10	20 $P < 0,05$	0,4
30					

894.1.IU

A l'exception des ulcères provoqués par contrainte qui ne sont pas influencés par la trazodone, dans les autres modèles, celle-ci exerce une action bien nette et en relation avec la dose.

5            Récepteurs de H<sub>2</sub>. L'activité de la trazodone sur les récepteurs de H<sub>2</sub> a fait l'objet d'études sur des atria isolés de cobayes stimulés par l'hista-  
mine en adoptant la méthode de Trendelenburg  
 10          (Trendelenburg, U. The action of histamine and 5-  
hydroxytryptamine on isolated mammalian atria. Phar-  
macol. Exp. Ther. 130: 450-460, 1960). La trazodone  
a été inactive jusqu'à 10 µg/ml. On a trouvé que le  
métiamide utilisé comme témoin positif était actif à  
une concentration de 5 µg/ml (DE<sub>100</sub> = dose efficace  
 15          à 100%).

On a effectué une étude clinique double à l'insu chez 12 patients (4 femmes et 8 hommes) âgés de 27 à 61 ans. Les patients souffraient d'ulcères peptiques sans complications (ulcères duodénaux dans 20          9 cas et ulcères gastriques dans trois cas), comme l'ont confirmé la radiographie et l'endoscopie. On a divisé ce groupe en deux groupes homogènes traités respectivement avec la trazodone (50 mg) et un placebo sous forme de comprimés d'un aspect identique. On a 25          adopté le régime de dosage suivant :

- du jour 1 au jour 3 : 1 comprimé après le repas du soir ;
- du jour 4 au jour 6 : 1 comprimé après le petit déjeuner et après le repas du soir ;
- 30          - du jour 7 au jour 28 : 1 comprimé trois fois par jour après les repas.

En conséquence, à partir de la semaine 2 du traitement, la trazodone a été administrée à la dose quotidienne de 150 mg.

Au cours de la période expérimentale, les patients ont été maintenus à un régime alimentaire classique avec élimination d'aliments frits, d'épices, de café et de boissons alcooliques. Il leur a été 5 également interdit de fumer.

Aucun autre médicament n'a été toléré, si ce n'est, au besoin, un antacide (0,25 g d'hydroxyde d'aluminium et 0,50 g de trisilicate de magnésium par comprimé).

10 L'effet thérapeutique comparé des deux préparations (trazodone et placebo) a été déterminé sur la base du tableau clinique (symptômes de douleurs et de dyspepsie), de l'ingestion d'antacides au cours de la période expérimentale et de l'endoscopie pratiquée 15 à la fin du traitement.

Après deux semaines de traitement, les symptômes de douleurs et de dyspepsie ont disparu chez quatre des six patients traités à la trazodone et chez un des six patients ayant reçu un placebo.

20 Après quatre semaines de traitement, tous les patients traités à la trazodone et deux des patients traités au placebo n'avaient pratiquement plus aucun symptôme ( $P < 0,05$ ).

25 L'ingestion d'antacide a suivi un cliché semblable. En fait, le groupe de la trazodone a reçu moins de comprimés et leur consommation a démontré une plus forte réduction du temps, comme le démontre clairement le tableau III qui reprend l'ingestion hebdomadaire moyenne par patient (nombre de comprimés utilisés). 30

TABLEAU III

Ingestion d'antacide (dans les comprimés) dans les deux groupes expérimentaux

		Semaines de thérapie	1	2	3	4
Sous groupe expérimental						
5	Placébo		23,5	20,3	16,2	13,2
10	Trazodone		16,3	3,7	2,2	1,5

L'endoscopie pratiquée au bout de la semaine 15 4 du traitement a révélé une guérison des ulcères chez cinq des six patients traités à la trazodone et une amélioration dans le cas restant; dans le groupe ayant reçu un placebo, les ulcères ont été guéris chez un patient et l'on a observé un état stationnaire chez cinq patients. En conséquence, le pourcentage de guérison est nettement plus élevé ( $P < 0,05$ ) dans le groupe traité à la trazodone.

La tolérance des produits administrés était bonne.

#### Mode d'administration préféré

On a effectué les expériences et le traitement clinique décrits ci-dessus avec des comprimés contenant 50 mg de trazodone (sous forme de son sel chlorhydrate) et les excipients habituels. Le pouvoir du médicament au cours des essais pratiqués sur animaux indique qu'il est efficace en 25 à 50 doses individuelles administrées une à trois fois par jour. Les doses courantes utilisées en thérapie antidépressive sont des doses individuelles de 50 à 200 mg par jour. En conséquence, le dosage anti-ulcère est inférieur.

rieur au dosage antidépresseur. L'expérience indique qu'il n'est pas nécessaire de régler les dosages en fonction du poids du corps, etc. En conclusion, la trazodone doit être administrée, de préférence, par 5 voie orale en doses individuelles d'environ 25 à 50 mg 1 à 3 fois par jour sous forme de comprimés formulés de la manière habituelle ou sous n'importe quelle autre forme pharmaceutique appropriée pour une administration par voie orale. Bien que le sel chlorhydraté soit préféré, on peut utiliser n'importe quel autre 10 sel pharmaceutiquement acceptable de trazodone.

REVENDICATIONS.

1. Composition pour le traitement d'ulcères gastroduodénaux, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif une quantité efficace de trazodone, ou d'un 5 sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de doses contenant de l'ordre de 25 à 50 mg de trazodone.
3. Composition selon les revendications 1 ou 2, 10 caractérisée en ce que la trazodone est sous la forme de son sel avec l'acide chlorhydrique.
4. Composition suivant les revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la trazodone constitue la plus grande partie du principe actif de la composition.

Bruxelles, le 13 août 1982.  
P. Pon. Société dite :  
AZ ENDE CHIMICHE RIUNITE  
ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F.  
S.p.A.

