



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/06/29
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/01/11
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2001/12/28
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2000/001817
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/001989
(30) Priorité/Priority: 1999/06/30 (99/08363) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ A61K 31/505, A61K 31/165

(71) Demandeur/Applicant:
LABORATOIRES UPSA, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
CAMBORDE, FRANCOISE, FR;
CLOAREC, ALIX, FR

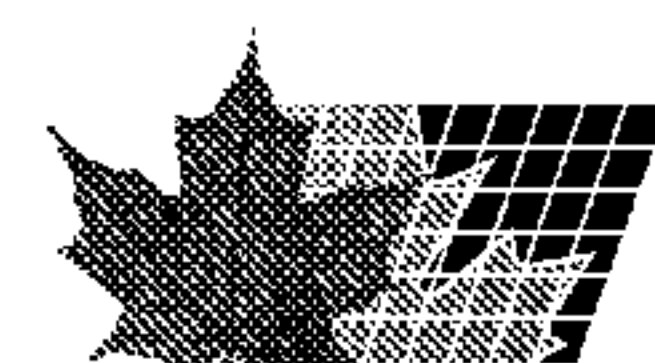
(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVELLE ASSOCIATION PHARMACEUTIQUE A ACTIVITE ANALGESIQUE CONTENANT DU
PARACETAMOL ET DE LA BUSPIRONE

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMBINATION WITH ANALGESIC ACTION CONTAINING PARACETAMOL
AND BUSPIRONE

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention a pour objet une nouvelle association pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principes actifs associés du paracétamol et de la buspirone ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables. Application: traitement de la douleur.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
11 janvier 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/01989 A1(51) Classification internationale des brevets⁷:
A61K 31/505 // (A61K 31/505, 31:165)(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01817

(22) Date de dépôt international: 29 juin 2000 (29.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/08363 30 juin 1999 (30.06.1999) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): LAB-
ORATOIRES UPSA [FR/FR]; 304, avenue Docteur Jean
Bru, F-47000 Agen (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): CAM-
BORDE, Françoise [FR/FR]; 21bis rue Alexandre Flem-
ing, F-91400 Orsay (FR). CLOAREC, Alix [FR/FR]; 26,
rue des Biaunes, F-78510 Triel sur Seine (FR).(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; C/o Cabinet Beau
De Loménie, 158 Rue De l'Université, F-75340 Paris
Cedex 07 (FR).(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 01/01989 A1

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMBINATION WITH ANALGESIC ACTION CONTAINING PARACETAMOL AND BUSPIRONE

(54) Titre: NOUVELLE ASSOCIATION PHARMACEUTIQUE A ACTIVITE ANALGESIQUE CONTENANT DU PARACETAMOL ET DE LA BUSPIRONE

(57) Abstract: The invention concerns a novel pharmaceutical combination characterised in that it comprises as combined active principles paracetamol and buspirone or one of its pharmaceutically acceptable salts. The invention is useful for treating pain.

(57) Abrégé: La présente invention a pour objet une nouvelle association pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principes actifs associés du paracétamol et de la buspirone ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables. Application: traitement de la douleur.

NOUVELLE ASSOCIATION PHARMACEUTIQUE A ACTIVITE ANALGESIQUE CONTENANT DU PARACETAMOL ET DE LA BUSPIRONE

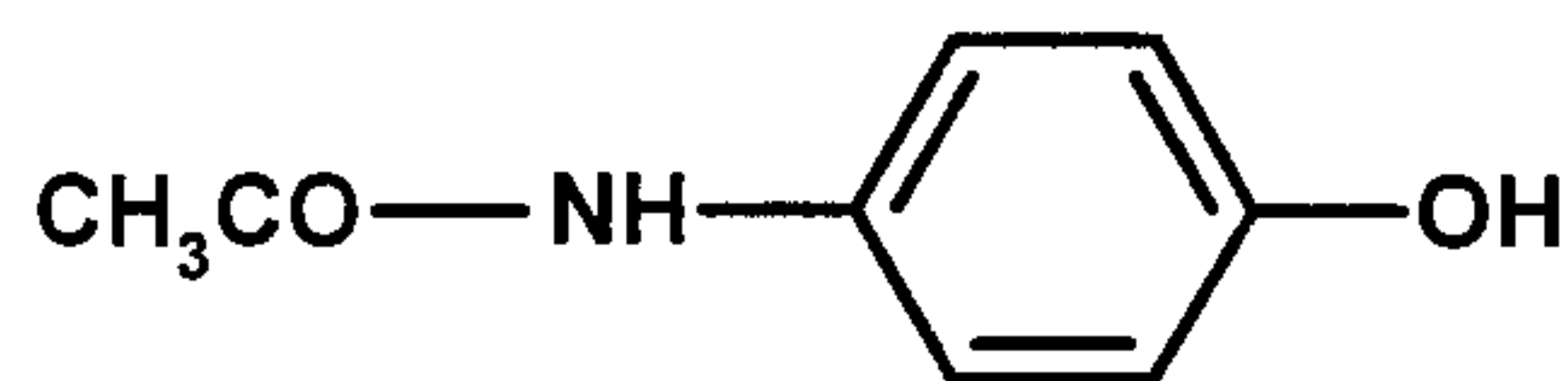
La présente invention a pour objet une nouvelle association pharmaceutique trouvant notamment application dans le traitement de la douleur.

Plus précisément, l'invention concerne une association pharmaceutique comprenant, à titre de principes actifs associés, d'une part du p-acétamidophénol connu sous le nom de paracétamol ou d'acetaminophen et d'autre part de la 8-[4-[4-(2-pyrimidinyl-1-piperazin-yl)butyl]-8-azaspiro[4,5]decane-7,9-dione, connue sous le nom de buspirone, lesdits principes actifs étant conditionnés soit ensemble au sein d'une préparation pharmaceutique unique, soit séparément au sein de deux préparations pharmaceutiques destinées à être administrées simultanément.

Le paracétamol est couramment utilisé aujourd'hui comme analgésique et antipyrétique. Les propriétés analgésiques sont mises en évidence dans différents modèles expérimentaux de douleurs.

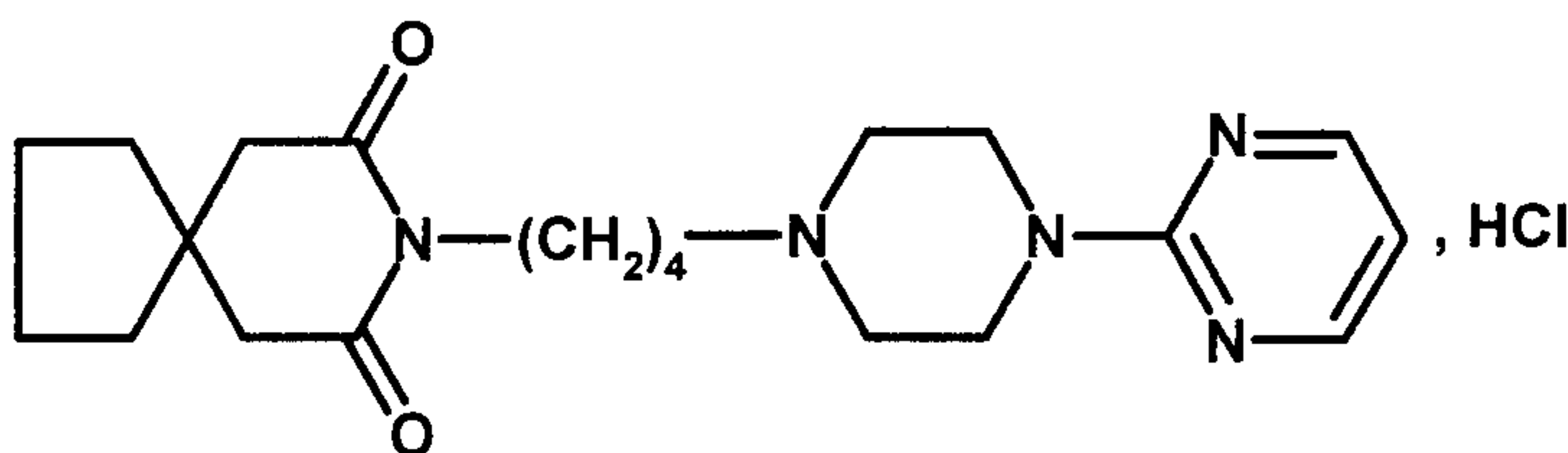
Paracétamol

15



La buspirone, sous forme de chlorhydrate, est utilisée en thérapeutique comme anxiolytique.

20



25

Chlorhydrate de buspirone

On peut trouver sa méthode de préparation dans la littérature (Y.H. Wu *et al.* J. Med. Chem 1972 ; 15 : 477 / US patent : 3, 717, 634).

Bien que le mécanisme d'action de la buspirone ne soit pas complètement élucidé, il semble que son activité relève essentiellement de ses effets sur les récepteurs sérotoninergiques. Elle agit principalement en tant qu'agoniste des

30

récepteurs 5-HT1A présynaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A post-synaptiques. Elle possède également une activité antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 essentiellement présynaptiques.

Il a été découvert, et ceci constitue le fondement de la présente invention, que
5 l'association du paracétamol et de la buspirone présente un effet analgésique significatif, à des doses où chacun des produits constitutifs de cette association est inactif ou très peu actif.

L'effet bénéfique de l'association, conforme à la présente invention, a été démontré pour un modèle de douleur aiguë.

10 Les résultats obtenus ont montré que cette association présente une activité analgésique supérieure à celle obtenue avec le paracétamol seul.

L'effet de potentialisation ainsi démontré rend possible l'utilisation de faibles doses de chacun des produits constitutifs de l'association en limitant ainsi les possibles effets secondaires, ainsi que le traitement de douleurs intenses où le
15 paracétamol seul montre une activité faible, voire nulle.

De plus, cette association permet le traitement de douleurs d'origines très variées chez un plus grand nombre de patients.

Dans l'association pharmaceutique conforme à la présente invention, le rapport pondéral du paracétamol à la buspirone sera choisi pour conduire à la
20 meilleure synergie entre les deux composés associés ; il sera compris d'une façon générale entre 3:1 et 30:1 et sera de préférence de l'ordre de 10:1.

La dose journalière utilisable des différents composés constituant l'association pharmaceutique conforme à l'invention dépendra bien entendu, de l'état du patient à traiter.

25 Une dose journalière appropriée de paracétamol sera généralement comprise entre 300 mg et 1000 mg.

Avantageusement, l'association pharmaceutique conforme à la présente invention se présentera sous une forme appropriée pour une administration :

– par voie orale, comme par exemple, sous forme de comprimés simples ou
30 dragéifiés, de gélules ou de granulés ;

- par voie rectale, comme par exemple, sous forme de suppositoires ;
- par voie parentérale, comme par exemple, sous forme de préparations injectables ;
- par voie oculaire, comme par exemple, sous forme de collyres ou de solutions ophtalmiques ;
- par voie transdermique ;
- par voie nasale, comme par exemple, sous forme d'aérosols et sprays ;
- par voie auriculaire, comme par exemple, sous forme de gouttes.

Les principes actifs préférés peuvent être utilisés sous forme libre ou sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

Selon un mode de réalisation actuellement préféré, l'association pharmaceutique conforme à l'invention se présentera sous la forme d'une préparation pharmaceutique unique incorporant les deux principes actifs.

Une telle formulation peut être préparée, selon des méthodes connues en soi, en incorporant les principes actifs, constituant l'association précitée, à des excipients habituellement utilisés tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les glycols, les agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les gels de silicone, certains polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

Selon un second mode de réalisation de l'invention, les principes actifs constituant l'association précitée seront conditionnés séparément, au sein de deux formulations, de préférence appropriées pour une même voie d'administration, destinées à être administrées simultanément.

Avantageusement, les associations pharmaceutiques selon l'invention se présenteront sous forme de doses unitaires.

Comme exemple de doses unitaires convenant dans le cadre de la présente invention, on peut citer celles contenant de 50 à 200 mg de paracétamol et/ou de 5 à 20 mg de buspirone.

Les associations pharmaceutiques conformes à la présente invention conviennent au traitement de la douleur.

On peut citer par exemple leur utilisation dans le traitement des douleurs articulaires et en particulier de l'arthrite, de l'arthrite rhumatoïde, de la
5 spondylarthrite, de l'arthrite de la goutte, de l'ostéoarthrite, et de l'arthrite juvénile.

Ces associations peuvent également être utilisées dans le cadre du traitement des dysménorrhées, des tendinites et des bursites. Elles peuvent aussi être utilisées dans le traitement des symptômes douloureux des algies musculaires, des douleurs
10 dentaires, des migraines, des douleurs d'origine cancéreuse, ainsi qu'à titre de traitement complémentaire dans les états infectieux et fébriles.

Ces compositions peuvent enfin être proposées dans le traitement des douleurs neuropathiques et en particulier des algies nerveuses, des zonas, des douleurs de désafférentation, des neuropathies diabétiques.

15 La présente invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer à ce mammifère une quantité thérapeutiquement acceptable d'une association pharmaceutique, telle que définie précédemment. Ce procédé permet notamment de traiter la douleur.

20 **Mise en évidence des propriétés analgésiques de l'association pharmaceutique conforme à l'invention**

Pour mettre en évidence les propriétés analgésiques spécifiques de l'association pharmaceutique conforme à la présente invention, on a réalisé un essai pharmacologique dont le protocole expérimental et les résultats seront
25 donnés ci-après.

Essai utilisé : test de la plaque chauffante

Le test est réalisé en suivant le protocole expérimental décrit par Eddy, N.B., C.F. Toucheberry, J.E. Lieberman. Synthetic analgesics. 1 – Methadone isomers
30 and derivatives, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1950 ; (98) : 121-137.

La souris déposée sur une plaque chauffée à $52^{\circ}\text{C} \pm 0,05$ manifeste sa douleur par le léchage des pattes antérieures ou plus rarement par un saut.

Le temps de réaction est alors noté, le temps maximum étant de 30 secondes.

Les composés ou association étudiés sont administrés par voie
5 intrapéritonéale, une demi-heure avant le test.

Les résultats obtenus sont représentés à la figure 1 ci-jointe qui montre clairement l'effet de potentialisation exercé par la buspirone sur le paracétamol.

Sur cette figure, on a représenté en abscisse, la quantité de paracétamol exprimée en mg par kilo et en ordonnée le temps d'apparition de la réaction
10 douloureuse exprimée en secondes.

Les résultats obtenus sans buspirone sont représentés en gris clair, tandis que ceux obtenus avec buspirone sont représentés en gris foncé.

On donnera maintenant plusieurs exemples de formulations pharmaceutiques selon l'invention :

15

EXEMPLES D'ASSOCIATIONS PARACETAMOL/BUSPIRONE

Exemple 1 : Gélule (taille n° 1)

	Paracétamol	100 mg	
20	Buspirone.....	10 mg	
	Cellulose microcristalline.....	100 mg	
	Hydroxypropylméthylcellulose.....	10 mg	
	Stéarate de magnésium	5 mg	pour une gélule

Exemple 2 : Comprimé

	Paracétamol.....	100 mg	
	Buspirone	10 mg	
	Cellulose microcristalline	100 mg	
5	Lactose	100 mg	
	Hydroxypropylméthylcellulose	10 mg	
	Stéarate de magnésium	5 mg	
	Hydroxypropylcellulose	50 mg	pour un comprimé

Exemple 3 : Suppositoire

10	Paracétamol.....	200 mg	
	Buspirone	20 mg	
	Glycéride semi-synthétique.....	1900 mg	pour un suppositoire
	(suppocire)		

15

Exemple 4 : Solution ophtalmique

	Paracétamol.....	500 mg	
	Buspirone	50 mg	
	Parahydroxybenzoate de méthyle sodé .	140 mg	
20	Huile de ricin (Cremophor EL).....	5 mg	
	Polysorbate 80.....	10 mg	
	Eau purifiée.....	q.s.p. 100 ml	

Exemple 5 : Préparation injectable

	Paracétamol.....	500 mg
	Buspirone	50 mg
	Cystéine.....	50 mg
5	PEG 400.....	30 mg
	Alcool éthylique.....	10 mg
	Eau ppi	q.s.p. 100 ml

10 Pour l'utilisation en prise séparée et simultanée des deux principes actifs, les compositions sont conformes à celles déjà utilisées pour chacun des produits en choisissant les dosages adaptés.

REVENDICATIONS

1. Association pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principes actifs associés, du paracétamol et de la buspirone ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
5
2. Association pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une administration par voie orale, par voie parentérale, par voie rectale, par voie oculaire, par voie transdermique, par voie nasale ou par voie auriculaire.
- 10 3. Association pharmaceutique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le rapport pondéral du paracétamol à la buspirone est choisi pour conduire à la meilleure synergie entre les deux composés associés et est compris de préférence entre 3:1 et 30:1 et sera de préférence encore de l'ordre de 10:1.
- 15 4. Association pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que les principes actifs associés précités sont conditionnés ensemble au sein d'une préparation unique.
5. Association pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une dose unitaire contenant de 50 à 200 mg de paracétamol et de 5 à 20 mg de buspirone.
20
6. Association pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que les principes actifs associés précités sont conditionnés séparément au sein de deux préparations distinctes, lesdites préparations étant destinées à être administrées simultanément.
- 25 7. Association pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de deux doses unitaires contenant l'une de 50 à 200 mg de paracétamol, l'autre de 5 à 20 mg de buspirone.

1/1

Fig. 1