

Brevet N°

86305

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

du 13 février 1986

Titre délivré :

2 SEP. 1986



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

Société Anonyme dite: Roussel-Uclaf, 35 boulevard des Inva- (1)
lides, F-75007 Paris, représentée par Monsieur Jean Waxweiler,
21-25 Allée Scheffer, Luxembourg, agissant en qualité de man- (2)
dataire

dépose(nt) ce treize février mil neuf cent quatre-vingt-six (3)
à 15,00 heures. au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
Association renfermant à titre de principes actifs, un analogé- (4)
sique central et l'adénine

2. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 4 février 1986
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
4. / planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le treize février mil neuf cent quatre-vingt-six

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
Françoise DELEVALLEE, 48-50, avenue de la Dame Blanche, (5)
F-94120 Fontenay-Sous-Bois
Roger DERAEDT, 23, Allée J.B. Clément, F-93320 Pavillons-sous-
Bois

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet déposée(s) en (7) France
le 14 février 1985 sous le No. 8502098 (8)

au nom de Roussel-Uclaf (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
Jean Waxweiler, 21-25 Allée Scheffer, Luxembourg (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)

Le mandataire

J. Waxweiler

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

13.02.1986

à 15,00 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,

J. Waxweiler

D-86102

2117/L

BREVET D'INVENTION

Société anonyme dite: ROUSSEL-UCLAF
35 boulevard des Invalides
F-75007 Paris

Association renfermant à titre de principes actifs, un
analgésique central et l'adénine.

Inventeurs: Françoise DELEVALLEE
Roger DERAEDT

Convention Internationale - Priorité d'une demande de
brevet déposée en France le 14 février 1985 sous le
n° 85-02098.

L'invention a pour objet l'association renfermant, à titre de principes actifs :

- a/ un analgésique central,
- b/ l'adénine, pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le 5 temps, pour une méthode de traitement analgésique du corps humain ou animal.

Les analgésiques centraux ou narcotiques sont considérés classiquement comme possédant les mêmes caractéristiques que la morphine ; ils provoquent une toxicomanie et entraînent une dépression 10 respiratoire.

Les dérivés de synthèse de la morphine les plus utilisés en thérapeutique sont la péthidine, le dextromoramide et la pentazocine. Les dérivés présentent les mêmes inconvénients que la morphine et la recherche de dérivés possédant le même puissant effet analgésique que la 15 morphine et dépourvus d'action toxicomanogène est restée jusqu'à présent infructueuse.

Or, il vient d'être trouvé que si l'on associe l'adénine avec un analgésique central, on aboutit à un effet analgésique supérieur à celui auquel on aurait pu s'attendre avec l'analgésique seul.

20 C'est ainsi qu'au cours d'une expérimentation chez l'animal, la potentialisation de l'effet d'un analgésique a été obtenue en l'associant à une dose inactive d'adénine.

L'association, objet de l'invention, permet donc d'obtenir une action analgésique importante, tout en employant une quantité

d'analgésique central inférieure à celle qui serait nécessaire pour obtenir la même activité et de diminuer ainsi les effets secondaires de l'analgésique utilisé.

On voit évidemment l'intérêt de l'association, objet de
5 l'invention, en thérapeutique humaine, puisqu'elle permet de réduire les effets indésirables des différents analgésiques centraux employés en thérapeutique.

L'analgésique central utilisé dans l'association est de préférence la morphine ou un dérivé de synthèse succédané de la morphine.

10 L'invention concerne donc l'association caractérisée en ce que l'analgésique central qu'elle renferme est la morphine, la péthidine, la pentazocine ou le dextromoramide.

Les effets indésirables liés à l'administration d'analgésiques dérivés de la morphine à des doses usuelles sont connus :

- 15
1. nausée, vomissements
 2. constipation
 3. dépression respiratoire
 4. accoutumance physique et/ou psychique au cours de traitements prolongés
- 20
5. syndrome de manque à l'arrêt du traitement comportant : mydriase, contractions musculaires, céphalées, sudation, vomissements, diarrhée, tachycardie, polypnée, hyperthermie, hypertension ...

L'effet de synergie analgésique, obtenu grâce à l'association
25 se révèle donc particulièrement utile pour amoindrir la dépendance physique et psychique ainsi que l'accoutumance se développant à la suite d'administrations répétées d'analgésiques de type morphinique.

On peut donc parler de l'association adénine avec un analgésique morphinique comme d'un "économiseur de morphine".

30 L'invention concerne donc notamment l'association caractérisée en ce que l'analgésique central qu'elle renferme est la morphine.

La potentialisation de l'effet de l'analgésique central est illustrée par des études pharmacologiques chez le rat ou la souris, rapportées plus loin.

35 L'effet potentialisateur a ainsi été observé avec différents analgésiques, tels la morphine ou un dérivé d'enképhaline substitué en deux.

D'après le résultat de ces études, l'association permet par exemple de réduire d'environ deux à cinq fois la dose de morphine
40 employée.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant l'association, objet de l'invention.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être utilisées dans le traitement des douleurs intenses, en particulier rebelles aux antalgiques périphériques, par exemple, au cours des processus néoplasiques, dans le traitement des pancréatites, coliques néphrétiques ou biliaires, dans le traitement des douleurs post opératoires et post traumatiques.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par 10 voie buccale, parentérale ou rectale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les 15 granulés, les préparations injectables, les suppositoires ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, les véhicules aqueux ou 20 non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

L'invention s'étend à l'utilisation d'un analgésique central et de l'adénine pour la préparation des compositions pharmaceutiques telles que 25 définies ci-dessus.

Les proportions relatives des constituants de l'association, objet de l'invention, sont variables. Elles peuvent être, par exemple, de 1 partie environ d'analgésique pour environ 0,1 à 10 parties d'adénine ; les proportions dépendent fortement de la puissance d'activité de 30 l'analgésique central utilisé, selon que l'analgésique choisi est la morphine ou un analgésique plus actif que la morphine (péthidine - pentazocine) ou moins actif que la morphine (dextromoramide).

La posologie varie en fonction de la voie d'administration, de l'affection traitée, du sujet en cause et de l'analgésique employé.

35 Les deux constituants de l'association selon l'invention peuvent être administrés en mélange, préparé extemporanément ou non. Ils peuvent aussi être administrés successivement, à des intervalles pouvant aller de quelques secondes à une ou deux heures, voire davantage (jusqu'à 15 heures).

40 Comme il a été dit précédemment, l'association permet de réduire de

2 à 5 fois la dose d'analgésique utilisé ; ainsi la dose quotidienne de morphine chez l'adulte par voie parentérale habituellement de 0,005 g à 0,03 g peut être réduite par l'association avec l'adénine, à 0,001 g à 0,01 g.

5 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter :

Exemple 1 : Compositions pharmaceutiques

On a préparé un soluté injectable répondant à la formule :

- chlorhydrate de morphine 5 mg.
- 10 - adénine 0,5 mg.
- solvant stérile 2 ml.

Exemple 2 : Etude pharmacologique

a/. Potentialisation de l'activité analgésique de la morphine sur le test de la plaque chaude chez le rat.

15 Des rats mâles, d'un poids moyen de 110 g, sont placés, un par un, sur une plaque de cuivre maintenue à 56°C : la réaction à la douleur se manifeste par le léchage d'une patte ou le saut de l'animal ; le temps de cette réaction est noté et l'on ne retient que les rats réagissant en moins de 10 secondes.

20 Les rats sont répartis en groupes homogènes, un groupe ne recevant que le véhicule des produits administrés.

L'adénine est administrée à une dose inactive par elle-même de 0,8 mg/Kg par voie intra-péritonéale, 30 minutes avant une dose de 6,5 mg/Kg de chlorhydrate de morphine administrée par voie sous-cutanée.

25 Dans les mêmes conditions de traitement, un groupe d'animaux ne reçoit que que l'adénine et un autre que le chlorhydrate de morphine. La réactivité des rats à la douleur est notée 30 minutes après le traitement.

Augmentation du temps de réaction en % :

30

		: 30 minutes après l'administration	
		: de morphine	
		:	
35	Morphine	:	
	6,5 mg/Kg S.C	:	92
		:	
	Adénine + morphine	:	
	0,8 mg/Kg IP	:	280
		:	

40

b/. Potentialisation de l'activité analgésique d'une enképhaline
(E) sur le test de la plaque chaude chez la souris.

L'adénine administrée par voie intra-péritonéale à la dose de 0,8 mg/Kg, 45 minutes avant l'injection intracérébroventriculaire d'une dose de 0,25 mg/Kg de D Ala²-Met⁵-enképhaline, augmente l'effet analgésique de celle-ci à 15 minutes.

Augmentation du temps de réaction en % :

		:	15 minutes
10		:	
	E	:	100
	Adénine + E	:	231
15		:	

REVENDEICATIONS

- 1 α /. Association renfermant, à titre de principes actifs :
- a/ un analgésique central,
 - 5 -b/ l'adénine, pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps, pour une méthode de traitement analgésique du corps humain ou animal.
- 2 α /. Association selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'analgésique central qu'elle renferme est la morphine, la péthidine, la pentazocine, le dextromoramide.
- 3 α /. Association selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'analgésique central qu'elle renferme est la morphine.
- 4 α /. Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'une au moins des associations telles que définies à l'une
- 15 quelconque des revendications 1 à 3.