



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31227 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/05; A61K 31/167; A61P 1/06**
- (43) Date de publication : **01.03.2010**

-
- (21) N° Dépôt : **32162**
- (22) Date de Dépôt : **11.08.2009**
- (30) Données de Priorité : **19.02.2007 FR 0753351**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2008/050263 18.02.2008**
- (71) Demandeur(s) : **PROMINDUS (ACTIONS PROMOTIONNELLES DANS L'INDUSTRIE ET LE COMMERCE), 82, RUE IBN BATOUTA 21000 CASABLANCA (MA)**
- (72) Inventeur(s) : **SERRANO, Jean-Jacques ; SERRANO, Claudette**
- (74) Mandataire : **M. MEHDI SALMOUNI-ZERHOUNI**
-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE RENFERMANT DU PHLOROGLUCINOL ET DU PARACETAMOL.**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION A POUR OBJET UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE, POUR ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE OU RECTALE, QUI RENFERME DU PHLOROGLUCINOL ET DU PARACÉTAMOL DANS UN EXCIPIENT PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE. LES INVENTEURS ONT MIS EN ÉVIDENCE, EN THÉRAPIE ANTISPASMODIQUE, UNE SYNERGIE DÉVELOPPÉE PAR CES DEUX PRINCIPES ACTIFS.

ABREGE

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique, pour administration par voie orale ou rectale, qui renferme du phloroglucinol et du paracétamol dans un excipient pharmaceutiquement acceptable. Les inventeurs ont mis en évidence, en thérapie antispasmodique, une synergie développée par ces deux principes actifs.

Composition pharmaceutique renfermant du phloroglucinol et du paracétamol

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique renfermant un antispasmodique (le phloroglucinol) et un
5 antalgique (le paracétamol). Ladite composition, convenant à l'administration par voie orale ou rectale, est particulièrement efficace en thérapie antispasmodique.

Le spasme est une contraction involontaire, subite, intense et très douloureuse. Elle peut être d'origine rénale dans le cas de coliques
10 néphrétiques, d'origine hépatique dans le cas de coliques hépatiques, d'origine intestinale dans les cas de spasmes intestinaux et de colites spasmodiques, d'origine gynécologique dans le cas de dysménorrhées. Quelle qu'en soit l'origine, le spasme s'accompagne d'une douleur extrêmement intense et persistante.

15 Il existe deux types d'antispasmodique :

- les antispasmodiques neurotropes tels l'atropine et ses dérivés, la scopolamine, les ammoniums quaternaires comme l'iodure de tiémonium, le bromure de butylhyoscine... et

20 - les antispasmodiques musculotropes tels la papavérine, la mébévirine, la trimébutine, le bromure de pinavérium, le phloroglucinol et dérivés...

Les antispasmodiques neurotropes sont moins utilisés du fait des effets indésirables qui découlent de leur action pharmacologique antimuscarinique. En effet, les récepteurs muscariniques sont très
25 largement répandus dans une variété d'organes et de tissus périphériques et centraux. Ainsi une action pharmacologique désirée, sur le péristaltisme intestinal par exemple, est dans la plupart des cas accompagnée d'effets indésirables sur la sécrétion salivaire, le cœur, le système respiratoire, urogénital... De plus, lesdits antispasmodiques neurotropes sont
30 strictement contre-indiqués dans les cas de glaucome, d'hypertrophie prostatique, de troubles de la miction, de sténose pylorique...

Par contre, on utilise beaucoup plus fréquemment les antispasmodiques de type musculotrope, beaucoup mieux tolérés, aux actions secondaires beaucoup plus limitées. Ainsi, le phloroglucinol relâche
35 la fibre lisse contractée quel que soit le type de contraction, sans autres effets systémiques, ni contre-indication, même à forte dose.

En référence au phloroglucinol (CAS : 108-73-6 ; trihydroxy-1,3,5-benzène), on peut préciser ce qui suit. Il est très largement connu et utilisé, seul, en tant que principe actif de médicament. C'est donc un antispasmodique musculotrope. Il est particulièrement actif sur l'appareil digestif et le système génito-urinaire. Il lève le spasme des fibres musculaires lisses et de ce fait calme la douleur. Il est particulièrement indiqué pour :

- le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du type digestif et des voies biliaires ;
- le traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques ;
- le traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses et gynécologiques ;
- le traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos.

Le phloroglucinol est parfaitement toléré, ses effets secondaires sont nuls ou négligeables : on a pu noter, tout au plus, quelques très rares réactions cutanées de type allergique. Il n'est pas tératogène, ni mutagène. En clinique, l'utilisation très répandue du phloroglucinol n'a révélé aucun risque malformatif à ce jour. On ne lui connaît pas de contre-indication ni de précaution d'emploi particulières, excepté avec la morphine qui a un effet spasmogène.

Il est utilisé sous différentes formes, plus particulièrement sous la forme de :

- comprimés enrobés,
- lyophilisats (Lyocs),
- comprimés effervescents,
- solutions injectables.

La toxicité du phloroglucinol est très faible. A titre d'exemple, il est possible de prendre jusqu'à huit Lyocs par jour (ce qui représente 640 mg) ou trois ampoules injectables de 40 mg par voie veineuse par jour.

Le phloroglucinol est également utilisé chez l'enfant.

Le paracétamol (CAS : 103-90-2 ; 4-acétylaminophénol) est lui aussi très largement connu et utilisé en tant que principe actif de médicament. Il intervient seul ou associé à un autre principe actif tel la

codéine ou la vitamine C. A la connaissance des inventeurs, il n'a pas été associé à un antispasmodique. Il existe toutefois une publication - THE EUROPEAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY SCIENCE, vol. 12, n° 5, 2006, pages 91-95 – qui présente les résultats d'une étude physico-chimique de stabilité et de compatibilité du paracétamol et du phloroglucinol, formulés ensemble, au sein de solutions pour injection intraveineuse. Cette publication, strictement analytique, ne mentionne que l'administration par voie intraveineuse, ne contient aucun résultat de tests pharmacologiques, ne décrit ni ne suggère aucune synergie potentialisatrice (voir plus loin).

Le paracétamol est un composé particulièrement indiqué comme analgésique et pour ses propriétés antipyrétiques. C'est une substance parfaitement bien tolérée chez l'adulte et chez l'enfant. De tous les antalgiques antipyrétiques, c'est le plus utilisé. Il ne possède pas de propriétés anti-inflammatoires et il ne développe donc aucune gastro-toxicité, même pris de façon chronique et à forte dose. Ses effets secondaires sont nuls ou négligeables : on a pu noter, tout au plus, quelques rares cas d'hypersensibilité réversibles à l'arrêt du traitement.

Le paracétamol n'est pas tératogène, ni mutagène. Par contre, à des très fortes doses, correspondantes à des cas de très larges surdosages (puisque'il faut atteindre des doses de 10 g par jour), il peut déclencher une toxicité hépatique sévère. Ce type de surdosage est exceptionnel dans la mesure où le paracétamol est utilisé et est efficace sans avoir à dépasser, dans les cas les plus sévères, la dose de 4 g par jour.

Le paracétamol est utilisé sous différentes formes, plus particulièrement sous la forme de :

- comprimés, notamment comprimés effervescents et comprimés orodispersibles,
- solutions buvables pédiatriques,
- poudres effervescentes,
- suppositoires,
- solutés injectables.

Dans un tel contexte, les inventeurs proposent d'associer lesdits deux principes actifs connus :

- le phloroglucinol, d'une part, et

- le paracétamol, d'autre part.

Le choix du paracétamol, parmi les antalgiques existants, est particulièrement avantageux. D'autres antalgiques ont été judicieusement écartés, comme :

5 - les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou leurs dérivés, connus pour leurs propriétés antalgiques lorsqu'ils sont utilisés à faible dose mais présentant, même auxdites faibles doses, les inconvénients d'anti-inflammatoires ;

10 - l'aspirine (acide acétylsalicylique), non seulement gastrotoxique mais également antiagrégant plaquettaire ;

- le tramadol, à action centrale, susceptible de provoquer un phénomène de dépendance et un syndrome de sevrage ;

- le dextropropoxyphène, antalgique opioïde.

15 Ladite association – phloroglucinol + paracétamol – développe par ailleurs, de façon tout à fait surprenante, dans un contexte de thérapie antispasmodique, une synergie potentialisatrice des actions de chacun desdits phloroglucinol et paracétamol. Pour l'obtention d'une efficacité équivalente, dans le cadre de l'association, on utilise moins d'au moins l'un desdits principes actifs.

20 Il est du mérite des inventeurs d'avoir mis en évidence ladite synergie et donc le grand intérêt de l'association : phloroglucinol + paracétamol.

25 Le premier objet de la présente invention concerne une composition pharmaceutique, pour administration par voie orale ou rectale, qui comprend, d'une part, du phloroglucinol et, d'autre part, du paracétamol, dans un excipient pharmaceutiquement acceptable. Au sein de ladite composition, les deux principes actifs sont formulés ensemble (une forme unitaire est en cause) ; ils sont formulés ensemble pour une administration par voie orale ou rectale. L'excipient pharmaceutiquement acceptable convient pour une telle administration, par voie orale ou rectale.

30 Les compositions pharmaceutiques de l'invention renferment les deux principes actifs identifiés ci-dessus. Avantageusement, elles ne renferment pas d'autre(s) principe(s) actif(s). Toutefois, l'intervention en leur sein d'au moins un autre principe actif ne saurait en aucun cas être exclue.

35

L'excipient pharmaceutiquement acceptable n'est pas, *per se*, original. Il convient à la formulation des deux principes actifs. Il est adapté à la voie d'administration souhaitée (voie orale ou voie rectale), à la nature de la forme galénique souhaitée.

5 Les compositions pharmaceutiques de l'invention se déclinent sous toutes formes galéniques convenant à l'administration par voie orale ou rectale. Lesdites formes galéniques peuvent notamment consister en : des comprimés, des gélules, des poudres, des granulés, des lyophilisats, des solutés buvables, des sirops, des suspensions et des suppositoires.

10 Cette liste n'est pas exhaustive.

Le terme "comprimé" désigne toutes sortes de comprimés et notamment les comprimés effervescents, les comprimés dispersibles et les comprimés orodispersibles.

15 Selon l'invention, les principes actifs en cause – phloroglucinol et paracétamol – sont avantageusement formulés, ensemble, sous la forme de comprimés effervescents. De tels comprimés effervescents génèrent généralement des solutions (aqueuses) dont le pH est compris entre 3 et 7. Ils génèrent avantageusement des solutions dont le pH est voisin de ou égal à 5.

20 Les comprimés effervescents en cause développent l'effervescence de façon connue *per se*, notamment de par l'association dans leur formulation :

- d'au moins un acide organique et/ou d'au moins un sel d'acide organique ; et
- 25 - d'au moins une base forte et/ou d'au moins un sel de base forte.

Ledit au moins un acide organique est avantageusement choisi parmi l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide malique et l'acide acétique ; ledit au moins un sel de base forte est avantageusement choisi parmi les 30 bicarbonates et carbonates de sodium, calcium, magnésium et potassium.

Dans le cadre de la présente invention, les comprimés effervescents (renfermant les deux principes actifs : phloroglucinol et paracétamol) sont particulièrement préférés.

35 Les compositions pharmaceutiques de l'invention renferment généralement de 50 à 200 mg de phloroglucinol. Elles renferment notamment 80, 100 ou 160 mg de phloroglucinol.

De la même façon, elles renferment généralement de 100 à 1000 mg de paracétamol, avantageusement de 100 à 500 mg de paracétamol. Selon une variante préférée, lesdites compositions renferment moins de 500 mg de paracétamol, et notamment de 100 à 500 mg de paracétamol.

L'homme du métier, au vu de la puissance de l'action recherchée, est à même d'optimiser les quantités d'intervention absolues et relatives des deux principes actifs. Compte tenu de la synergie potentialisatrice mise en évidence, on utilise une moindre quantité de principes actifs pour un effet équivalent (mais plus rapide) ou, à quantité d'utilisation équivalente, on observe une action plus puissante et plus rapide.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention, préconisées en thérapie antispasmodique, sont tout particulièrement préconisées dans le traitement des affections spasmodiques, telles les colites spasmodiques, les coliques hépatiques, les coliques néphrétiques et les dysménorrhées.

Selon un autre de ses objets, la présente invention concerne la préparation d'une composition pharmaceutique telle que décrite ci-dessus. Ladite préparation, de façon caractéristique, comprend la formulation du phloroglucinol et du paracétamol, ensemble, dans un excipient pharmaceutiquement acceptable convenant pour une administration par voie orale ou rectale.

Le terme de formulation est familier à l'homme du métier. Les techniques de formulation des deux principes actifs en cause ne sont pas *per se* novatrices. Elles comprennent essentiellement le mélange des deux principes actifs avec l'excipient adéquat, avec généralement les différents éléments constitutifs dudit excipient.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation du phloroglucinol et du paracétamol pour la préparation d'une composition pharmaceutique, convenant à l'administration par voie orale ou rectale, destinée à traiter les affections spasmodiques. Ladite composition pharmaceutique consiste avantageusement en une forme galénique, telle que précisée ci-dessus, renferme avantageusement le phloroglucinol et le paracétamol en les quantités indiquées ci-dessus.

On se propose maintenant d'illustrer ci-après, de façon nullement limitative, l'invention.

Exemples

a) Des comprimés effervescents de l'invention ont été préparés en associant, respectivement, 80, 100 et 160 mg de phloroglucinol à 125, 250, 400, 500, 750 et 1000 mg de paracétamol dans un excipient pharmaceutiquement acceptable renfermant :

	- de l'acide citrique	q.s.
	- du bicarbonate de sodium	q.s.
	- du docusate de sodium	q.s.
10	- de la povidone	q.s.
	- de la saccharine sodique, et	q.s.
	- du benzoate de sodium	q.s.

De tels comprimés génèrent des solutions à un pH de 5.

On indique ci-après la composition massique exacte d'un comprimé effervescent de ce type :

	Phloroglucinol	80	mg
	Paracétamol	250	mg
	Bicarbonate de sodium	295,2	mg
	Acide citrique	215	mg
20	Povidone	35	mg
	Benzoate de sodium	15,2	mg
	Docusate de sodium	0,2	mg
	Saccharine sodique	0,5	mg.

b) On se propose enfin d'illustrer l'intérêt de la présente invention en présentant ci-après des résultats comparatifs de tests pharmacologiques.

Au cours desdits tests, l'activité antispasmodique et analgésique du phloroglucinol, du paracétamol, et du phloroglucinol associé au paracétamol a été évaluée à l'aide du test de SIEGMUND ou "Writing test". On rappelle ci-après brièvement le principe de ce test familier à l'homme de métier. L'injection intrapéritonéale de phénylbenzoquinone chez la souris provoque un spasme douloureux, qui peut être réduit par les substances antispasmodiques (médication causale) et les substances antalgiques (médication symptomatique).

L'essai a été réalisé sur des lots de 10 souris mâles, de souche Swiss, d'un poids moyen de $22 \text{ g} \pm 2$. Le syndrome spasmodique et douloureux, provoqué par l'injection intrapéritonéale de 0,25 ml de la solution de phénylbenzoquinone, se caractérise par des mouvements
5 d'étirement des pattes postérieures et de la torsion de la musculature dorso-abdominale que l'on comptabilise pendant un laps de temps de 30 min, à partir des 15 min qui suivent l'administration de la phénylbenzoquinone.

Un effet antispasmodique et antalgique se manifeste par une
10 réduction du nombre des crises spasmodiques, qui est fonction de la dose. Pour chaque test, la substance à l'étude est administrée par sonde œsophagienne, 30 min avant la phénylbenzoquinone.

Pour la facilité expérimentale, il a été utilisé :

- du phloroglucinol Lyoc (lyophilisat), et
- 15 - du paracétamol effervescent (comprimé) ;

les deux substances étant parfaitement solubles et miscibles.

Pour tester les produits administrés isolément (art antérieur), des lyocs de phloroglucinol ont été dissous dans de l'eau distillée, d'une part et des comprimés effervescents de paracétamol ont été mis en
20 solution dans de l'eau distillée (la solution obtenue présente un pH de 5), d'autre part.

Pour tester les compositions pharmaceutiques de l'invention, on a dissous et mis en solution, ensemble, de tels lyocs de phloroglucinol et de tels comprimés effervescents de paracétamol. La solution qui renferme
25 les deux principes actifs présente elle aussi un pH de 5.

Compte tenu du métabolisme plus accéléré chez cette espèce animale, la souris, que chez l'homme, l'homme du métier, spécialiste de la pharmacologie, utilise le plus souvent des doses qui sont des multiples de la dose humaine afin de pouvoir aisément objectiver les résultats.

30 Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition du spasme et de la douleur par rapport à des animaux témoins qui ne reçoivent que 20 ml/kg d'eau distillée.

Lesdits résultats sont consignés dans le tableau ci-après, accompagnés du calcul statistique.

35

Tableau

		% inhibition	Statistique	
Phloroglucinol	40 mg/kg	7		
Paracétamol	50 mg/kg	37	*	
Association		65	***	
Phloroglucinol	80 mg/kg	21		
Paracétamol	50 mg/kg	39	*	
Association		85	***	
Phloroglucinol	100 mg/kg	27	*	
Paracétamol	50 mg/kg	40	**	
Association		95	***	
Phloroglucinol	120 mg/kg	32	*	
Paracétamol	50 mg/kg	39	**	
Association		100	***	aucune contraction

*p = 0,05

**p = 0,01

5 ***p = 0,001

10 L'examen de ces résultats montre que, quelles que soient les doses utilisées, on met toujours en évidence une synergie potentialisatrice (de 40 à 50 %) de l'association phloroglucinol + paracétamol, sur le spasme douloureux. Cette synergie est déjà statistiquement hautement significative dès les faibles doses (p = 0,001) et elle augmente toujours avec l'augmentation des doses.

15 On note que, pour une association de 120 mg de phloroglucinol et de 50 mg de paracétamol (par kg), il n'y a aucune contraction. Les animaux sont totalement protégés (système saturé).

Les chiffres ci-dessus démontrent assurément le caractère non évident de l'invention ainsi que son grand intérêt.

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique, pour administration par voie orale ou rectale, renfermant du phloroglucinol et du paracétamol dans un excipient pharmaceutiquement acceptable.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'elle se présente sous une forme galénique choisie parmi les comprimés, les gélules, les poudres, les granulés, les lyophilisats, les solutés buvables, les sirops, les suspensions et les suppositoires.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de comprimés effervescents.

4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que lesdits comprimés effervescents renferment au moins un acide organique et/ou au moins un sel d'acide organique, ledit acide organique étant avantageusement choisi parmi l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide malique et l'acide acétique, et au moins une base forte et/ou au moins un sel d'une base forte, ledit au moins un sel de base forte étant avantageusement choisi parmi les bicarbonates et carbonates de sodium, calcium, magnésium et potassium .

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle renferme le phloroglucinol à une dose comprise entre 50 et 200 mg, notamment à une dose de 80, 100 ou 160 mg.

6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle renferme ledit paracétamol à une teneur comprise entre 100 et 1 000 mg, avantageusement entre 100 et 500 mg.

7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour le traitement des affections spasmodiques, et notamment pour le traitement des colites spasmodiques, des coliques hépatiques, les coliques néphrétiques et les dysménorrhées.

8. Préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend la formulation desdits phloroglucinol et paracétamol, ensemble, dans un

excipient pharmaceutiquement acceptable convenant à une administration par voie orale ou rectale.

9. Utilisation du phloroglucinol et du paracétamol pour la préparation d'une composition pharmaceutique, convenant à l'administration par voie orale ou rectale, destinée à traiter les affections spasmodiques.