



(11) **EP 1 683 522 B9**

(12) **FASCICULE DE BREVET EUROPEEN CORRIGE**

(15) Information de correction:
Version corrigée no 1 (W1 B1)
Corrections, voir
Figures 1

(51) Int Cl.:
A61K 31/4468 ^(2006.01) **A61K 31/395** ^(2006.01)
A61P 43/00 ^(2006.01)

(48) Corrigendum publié le:
09.03.2011 Bulletin 2011/10

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
20.08.2008 Bulletin 2008/34

(21) Numéro de dépôt: **05292822.3**

(22) Date de dépôt: **30.12.2005**

(54) **BENZOXAZINES POUR LA PRÉVENTION OU LE TRAITEMENT DE L'HYPERALGESIE INDUITE PAR LES COMPOSES MORPHINIQUES**

BENZOXAZINE ZUR VORBEUGUNG ODER BEHANDLUNG DER DURCH MORPHINDERIVATEN VERURSACHTE HYPERALGESIA

BENZOXAZINS TO PREVENT OF TREAT HYPERALGESIA INDUCED BY MORPHINIC COMPOUNDS

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR**

(30) Priorité: **06.01.2005 FR 0500112**

(43) Date de publication de la demande:
26.07.2006 Bulletin 2006/30

(60) Demande divisionnaire:
08161558.5 / 1 987 833

(73) Titulaires:
• **Biocodex**
94250 Gentilly (FR)
• **UNIVERSITE DE POITIERS**
86034 Poitiers Cedex (FR)

(72) Inventeurs:
• **Tirault, Myriam**
86000 Poitiers (FR)
• **Debaene, Bertrand**
86000 Poitiers (FR)
• **Le Guern, Marie-Emmanuelle**
60200 Compiègne (FR)
• **Hublot, Bernard**
60200 Compiègne (FR)

(74) Mandataire: **Domenego, Bertrand et al**
Cabinet Lavoix
2, place d'Estienne d'Orves
75441 Paris Cedex 09 (FR)

(56) Documents cités:
• **GIRARD ET AL.: "Nefopam potentiates morphine antinociception in allodynia and hyperalgesia in the rat" PHARMACOLOGY, BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, vol. 77, 2004, pages 695-703, XP002334674**
• **BENHAMOU D (REPRINT): "NEFOPAM AND COMBINED ANALGESICS NEFOPAM ET ASSOCIATION D'ANALGESIQUES" ANNALES FRANCAISES D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION, MASSON, PARIS, FR, décembre 2002 (2002-12), pages 9-14, XP009017788 ISSN: 0750-7658**
• **TRAMONI G ET AL: "MORPHINE-SPARING EFFECT OF NEFOPAM BY CONTINUOUS INTRAVENOUS INJECTION AFTER ABDOMINAL SURGERY BY LAPAROTOMY" EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY, OXFORD, GB, vol. 20, no. 12, décembre 2003 (2003-12), pages 990-992, XP008046816 ISSN: 0265-0215**

EP 1 683 522 B9

- DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 2004, BELOEIL H ET AL: "The Median Effective Dose of Nefopam and Morphine Administered Intravenously for Postoperative Pain after Minor Surgery: A Prospective Randomized Double-Blinded Isobolographic Study of Their Analgesic Action" XP002345289 Database accession no. EMB-2004047034 & ANESTHESIA AND ANALGESIA 2004 UNITED STATES, vol. 98, no. 2, 2004, pages 395-400, ISSN: 0003-2999
- MIMOZ O ET AL: "ANALGESIC EFFICACY AND SAFETY OF NEFOPAM VS. PROPACETAMOL FOLLOWING HEPATIC RESECTION" ANAESTHESIA, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 56, no. 6, juin 2001 (2001-06), pages 520-525, XP009017735 ISSN: 0003-2409

Description

[0001] La morphine et ses dérivés synthétiques (fentanyl, sufentanil, alfentanil, rémifentanil) sont de puissantes molécules antalgiques appelées opioïdes ou morphiniques, utilisées au cours de l'anesthésie générale, pour traiter les douleurs liées à la chirurgie. Il existe une grande variabilité interindividuelle des besoins en morphiniques pour une même opération.

[0002] Les données scientifiques récentes laissent penser que plus la dose de morphinique administrée pendant l'intervention est grande, plus les besoins en antalgiques sont importants au cours de la période post-opératoire immédiate, notamment pour traiter les effets hyperalgésiques induits par ces morphiniques. Ce phénomène porte le nom de tolérance aiguë aux morphiniques.

[0003] La tolérance aiguë aux morphiniques se définit par l'augmentation de la consommation post-opératoire de morphine, du fait de l'exposition ponctuelle à des opioïdes au cours de l'anesthésie. Elle semble apparaître d'autant plus rapidement que le morphinique est puissant, de courte durée d'action, et que de fortes doses sont utilisées (Guignard et al. (2000) Anesthesiology 93 : 409-17).

[0004] La tolérance aiguë post-opératoire se distingue en particulier de la tolérance chronique, qui est l'épuisement de l'efficacité antalgique du morphinique au long cours, mise en évidence chez les patients cancéreux douloureux chroniques, avec corrélativement, la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet (Muller et al. (1999) Ann Fr Anesth Réanim 18 : 866-95).

[0005] Le phénomène de tolérance aiguë aux morphiniques a déjà été montré chez l'animal. Ainsi, l'injection répétée de fentanyl chez le rat (4 doses en 1h) conduit, après stimulation nociceptive intense (pressions d'intensités croissantes sur la patte arrière), à deux types de réponse:

- effet précoce d'analgésie, avec augmentation du seuil douloureux (c'est-à-dire possibilité d'appliquer une pression d'intensité supérieure, sans entraîner de réponse motrice du rat),
- effet retardé d'hyperalgésie, avec diminution du seuil douloureux, d'autant plus profonde que la dose totale de fentanyl administrée est grande.

[0006] D'après l'auteur, cette sensibilisation à la douleur est due à l'opioïde lui-même, et non à un conditionnement induit par le stimulus nociceptif périphérique répété en excès ; en effet, l'augmentation de la douleur du rat, après injection d'une forte dose de fentanyl, apparaît même lorsque le rat n'a pas subi d'agression nociceptive intense (Celerier et al. (2000) Anesthesiology 92 : 465-72).

[0007] Chez l'homme, les résultats sont comparables. En effet, on observe chez le volontaire sain, après 90 minutes d'une perfusion continue de rémifentanil, une décroissance marquée de la durée pendant laquelle le sujet peut supporter l'application d'un stimulus thermique (eau froide) ou d'un stimulus mécanique (pression sur la main non dominante) (Vinik et al. (1998) Anesth Analg 86 : 1307-11).

[0008] L'existence de ce phénomène de tolérance aiguë aux morphiniques a également été rapporté en situation clinique :

- après hystérectomie par laparotomie ; dans ce cas, chez les patientes ayant reçu pendant l'anesthésie de fortes doses de fentanyl (15 µg / kg), la quantité de morphinique nécessaire au contrôle des douleurs post-opératoires est accrue, augmentant ainsi le risque de survenue d'effets indésirables (dépression respiratoire, nausées et vomissements notamment) (Chia et al. (1999) Can JAnesth 46 : 872-7).
- après laparotomie pour chirurgie colo-rectale d'au moins deux heures ; dans ce cas le rémifentanil à fortes doses entraîne un effet de tolérance aiguë, qui se manifeste cliniquement par une consommation plus importante de morphine en salle de réveil (Guignard et al. (2000) Anesthesiology 93 : 409-17).

[0009] Ainsi, l'utilisation de fortes doses per-opératoires de morphiniques contribue à une augmentation des besoins antalgiques post-opératoires (Eisenach (2000) Anesthesiology 92 : 308-9).

[0010] Toutefois, il n'est pas envisageable à l'heure actuelle de supprimer les morphiniques au cours de l'anesthésie, car ils sont indispensables, mais plutôt de trouver la molécule qui, lorsqu'elle leur est associée, empêche l'émergence du phénomène.

[0011] Il a été montré que les agents volatils halogénés (utilisés en entretien de l'hypnose dans toutes les études précédentes), qui ont une activité anti-NMDA, atténuent en partie la tolérance aiguë aux morphiniques (Chauvin (2001) La Collection de la SFAR (Elsevier) ; Evaluation et traitement de la douleur 99-108).

[0012] De même, la kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, réduit, mais sans l'annuler, la tolérance aiguë à l'alfentanil chez le rat (Kissin et al. (2000) Anesth Analg 91 : 1483-8). Elle agit par réduction de l'hyperexcitabilité des cellules de la corne postérieure de la moelle et de la transmission glutamatergique, induites par le fentanyl (Celerier et al. (2000) Anesthesiology 92 : 465-72).

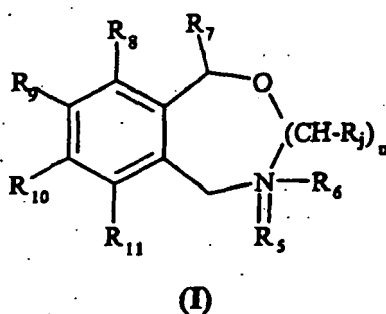
[0013] L'efficacité de ces produits est limitée, de plus ils présentent des effets indésirables. Par conséquent, la présente invention a pour objet de fournir des composés ayant une efficacité au moins comparable à ceux déjà connus et dépourvus de leurs effets indésirables pour traiter la tolérance aiguë aux morphiniques.

[0014] Girard et al. (2004) Pharmacology, Biochemistry and Behavior 77:695-703 montrent que la coadministration de néfopam avec la morphine augmente le pouvoir analgésique de la morphine indiquant ainsi un effet d'épargne morphinique du néfopam.

[0015] Benhamou (2002) Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation p. 9-14, indique que le néfopam offre une réduction de la consommation de morphine post-opératoire de 30 à 50% ce qui permettrait d'espérer une réduction des effets indésirables liés à la consommation de morphine et une diminution du risque de survenue d'un phénomène de tolérance aiguë.

[0016] La présente invention découle de la mise en évidence par les Inventeurs que, de manière inattendue, le néfopam, une benzoxazine, permettait de prévenir la tolérance aiguë aux morphiniques (notamment lorsque le néfopam est administré avant le réveil du patient ayant subi une intervention chirurgicale durant laquelle il a été anesthésié avec des doses d'analgésiques morphiniques usuelles pour une anesthésie générale).

[0017] Ainsi, la présente invention concerne l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) suivante :

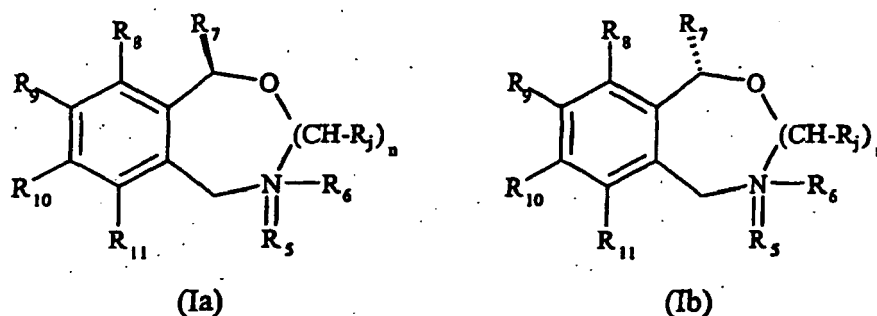


dans laquelle :

- R₅ représente O ou aucun groupement ;
- R₆ représente H ou un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- n représente un nombre entier de 2 à 4 ;
- j représente un nombre entier variant de 1 à n ;
- R_j, identique ou différent pour chaque carbone substitué, représente H ou un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- R₇ représente un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi la liste comprenant H, un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement alkoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement trifluorométhyle, ou un atome d'halogène ;
- R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ identiques ou différents représentent H, un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement alkoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement trifluorométhyle, ou un atome d'halogène ;

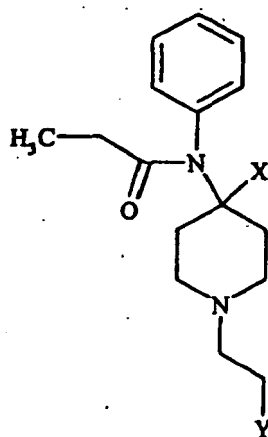
ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de l'hyperalgésie due aux analgésiques morphiniques, chez un individu ayant reçu une administration d'un analgésique morphinique, notamment à une dose suffisante dans le cadre d'une intervention chirurgicale.

[0018] L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation telle que définie ci-dessus des composés de formules (Ia) et (Ib) suivants ou de leurs mélanges :



[0019] Des composés de formule (I) ainsi que leur synthèse sont notamment décrits dans le fascicule de brevet FR 1 590 067. Les adaptations nécessaires à la synthèse de l'ensemble des composés de formule (I) sont aisées pour l'homme du métier.

[0020] On désigne par « analgésique morphinique » la morphine ou un dérivé de la morphine. En particulier les analgésiques morphiniques répondent à la formule suivante :



dans laquelle :

- X représente H, un groupe alkoxyalkyle de 2 à 5 atomes de carbone, ou un groupe alkoxy-carbonyle de 2 à 5 atomes de carbone ;
- Y représente un groupe aryle ou hétéroaryle de 5 à 8 atomes éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, ou un groupe alkoxy-carbonyles de 2 à 5 atomes de carbone ;

[0021] On désigne par « tolérance aiguë aux morphiniques » le phénomène pharmacologique par lequel la dose de morphine nécessaire au soulagement de douleurs post-opératoires, notamment après une intervention chirurgicale sous anesthésie, est accrue, du fait de l'exposition préalable et ponctuelle, au cours de l'anesthésie, à des analgésiques morphiniques.

[0022] On désigne par « hyperalgésie » la perception anormalement intense d'un stimulus douloureux.

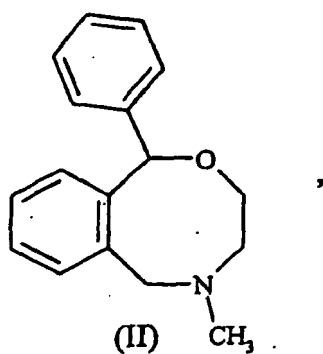
[0023] On désigne par « hyperalgésie due aux morphiniques » le fait que l'exposition à des morphiniques induit une sensibilisation à la douleur, qui se manifeste cliniquement par une augmentation des scores de douleur pour un même stimulus douloureux.

[0024] Les scores de douleur peuvent être notamment mesurés à l'aide de l'Echelle Visuelle Analogique (E.V.A.) bien connue de l'homme du métier.

[0025] Avantagusement les composés de formule (I) présentent la propriété de s'opposer aux phénomènes de la tolérance aiguë aux morphiniques ou de l'hyperalgésie due aux morphiniques. Cette propriété est distincte de leurs propriétés analgésiques.

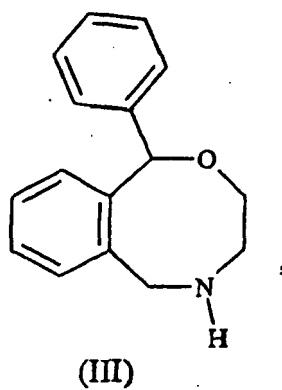
[0026] Dans un mode de réalisation, l'invention concerne particulièrement l'utilisation telle que définie ci-dessus, de composés de formule générale (I), correspondant :

- au néfopam de formule (II) suivante,



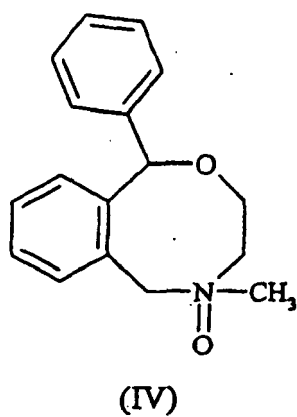
ou

- au desméthyle néfopam de formule (III) suivante,

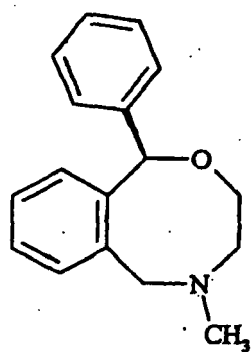


ou

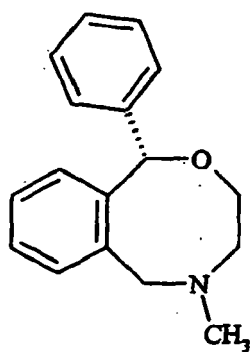
- au *N*-oxyde néfopam de formule (IV) suivante,



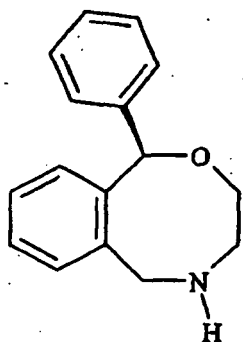
[0027] Il est entendu que l'invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus des composés (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) et (IVb) suivants ainsi que de leurs mélanges :



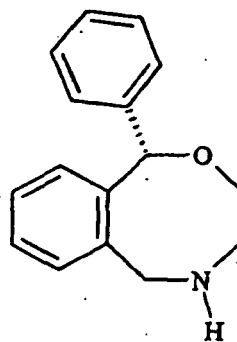
(IIa)



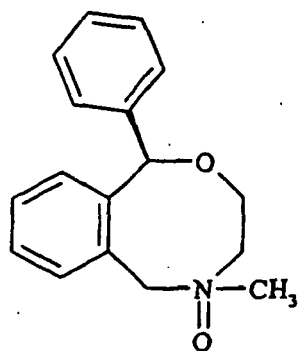
(IIb)



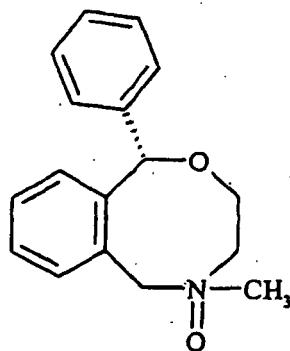
(IIIa)



(IIIb)

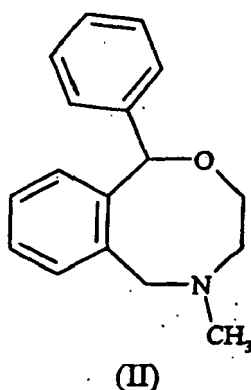


(IVa)



(IVb)

[0028] Dans un autre mode de réalisation, l'invention concerne plus particulièrement l'utilisation telle que définie ci-dessus, du néfopam de formule (II) suivante,



ou des sels pharmaceutiquement acceptables du néfopam, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de l'hyperalgésie due aux morphiniques, chez un individu ayant reçu une administration d'un analgésique morphinique.

[0029] Le néfopam est le principe actif de l'Acupan®. Il est principalement utilisé en tant qu'analgésique lors d'interventions chirurgicales. Par ailleurs, ce composé présente des effets d'épargne de la morphine. Ces effets sont distincts des effets empêchant la survenue de la tolérance aiguë aux morphiniques ou de l'hyperalgésie due aux morphiniques qui ont été mis en évidence par les Inventeurs.

[0030] Un sel pharmaceutiquement acceptable préféré du néfopam est le chlorhydrate de néfopam.

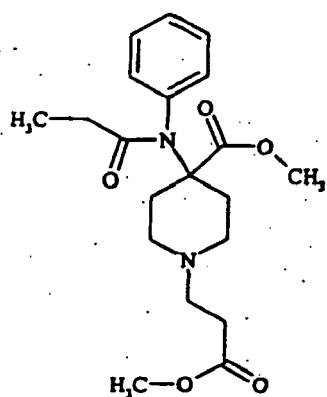
[0031] Dans un autre mode de réalisation particulier de l'utilisation définie ci-dessus, le médicament convient pour l'administration d'une dose unitaire d'environ 1 mg à environ 120 mg, notamment d'environ 20 mg de chlorhydrate de néfopam, pour une posologie d'environ 1 mg/j à environ 120 mg/j, notamment d'environ 20 mg/j.

[0032] Selon un autre mode de réalisation préféré de l'utilisation définie ci-dessus, le médicament convient pour une administration par voie intraveineuse, par voie intramusculaire, ou par voie orale.

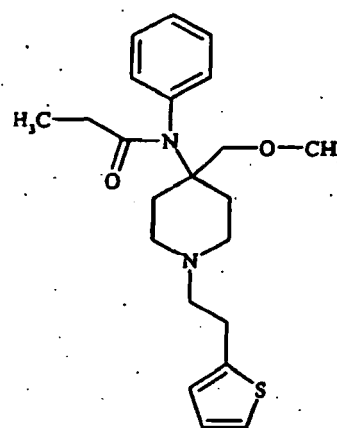
Selon un autre mode de réalisation particulièrement préféré de l'utilisation définie ci-dessus, le morphinique analgésique a été administré au cours d'une intervention chirurgicale (à savoir en phase per-opératoire), et plus particulièrement à une dose usuelle suffisante dans le cadre d'une intervention chirurgicale, notamment pour une anesthésie générale.

[0033] Selon un autre mode de réalisation particulièrement préféré de l'utilisation définie ci-dessus, le morphinique analgésique est choisi parmi le groupe comprenant le fentanyl, le rémifentanyl, le sufentanil, ou l'alfentanil.

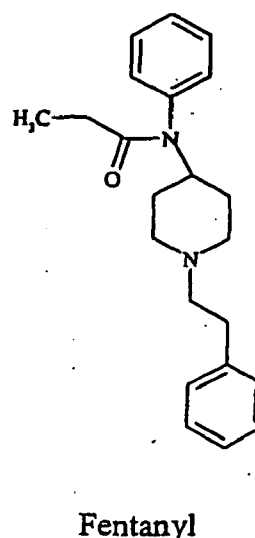
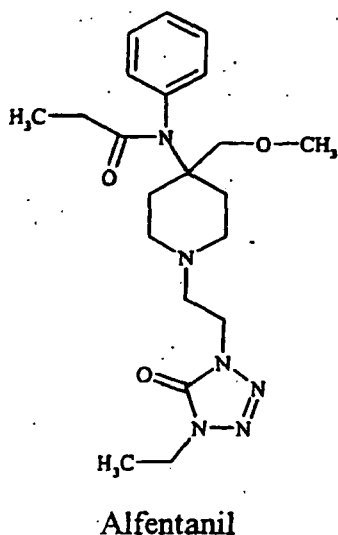
[0034] Les formules de ces composés sont présentées ci-dessous :



Rémifentanyl



Sufentanyl



[0035] La présente invention concerne également des produits contenant :

- au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, et
- au moins un analgésique morphinique, comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour induire une analgésie chez un patient et pour prévenir ou traiter l'hyperalgésie due aux morphiniques, liée à l'utilisation dudit analgésique morphinique chez ledit patient.

[0036] Dans un mode de réalisation particulier des produits définis ci-dessus, le composé de formule (I) est le néfopam, le desméthyle néfopam, ou le *N*-oxyde néfopam, notamment le néfopam.

[0037] Dans un mode de réalisation encore plus particulier des produits définis ci-dessus, l'analgésique morphinique est choisi parmi le groupe comprenant le fentanyl, le rémifentanyl, le sufentanil, ou l'alfentanil.

[0038] Dans un mode de réalisation préféré des produits définis ci-dessus, l'analgésique morphinique est administré au patient pour produire un effet analgésique au cours d'une intervention chirurgicale, et le composé de formule (I), notamment le néfopam, est également administré au patient durant l'intervention chirurgicale, en particulier avant le réveil dudit patient (à savoir en fin de phase per-opératoire, et avant la phase post-opératoire).

[0039] En particulier, le néfopam est administré environ 30 minutes avant le réveil du patient.

DESCRIPTION DES FIGURES

Figure 1A, Figure 1B et Figure 1C

[0040] Les Figures 1A, 1B et 1C représente la quantité de morphine administrée en titration (axe des ordonnées, en mg/kg) à des groupes de patients ayant reçu une faible dose (1 et 3) ou une forte dose (2 et 4) de rémifentanyl (axe des ordonnées, unités arbitraires) en présence (3 et 4, phase A, cercles noirs) ou en absence (1 et 2, phase B, cercles blancs) de néfopam

[0041] La Figure 1A illustre l'effet de tolérance aiguë aux morphiniques ; c'est-à-dire l'augmentation de la quantité de morphine administrée en titration (flèche) induite par l'utilisation d'une forte dose de rémifentanyl (2) par rapport à la quantité de morphine administrée en titration pour une faible dose de rémifentanyl (1, droite en pointillés). En présence de néfopam (3 et 4) la variation de la quantité de morphine administrée en titration est non significative.

[0042] La Figure 1B illustre l'effet analgésique propre du néfopam ; la droite en pointillé indique quelle aurait dû être la quantité de morphine administrée en titration pour le groupe 4 (flèche supérieure) si le néfopam n'avait que des effets analgésiques.

[0043] La Figure 1C illustre l'inhibition de l'effet de tolérance aiguë aux morphiniques par le néfopam ; c'est-à-dire la diminution de la quantité de morphine administrée en titration pour le groupe 4 (flèche) par rapport à la quantité de morphine qui aurait dû être administrée si le néfopam n'avait eu que des effets analgésiques (droite en pointillés).

EXEMPLE

[0044] L'étude réalisée par les Inventeurs a été divisée en deux phases :

- phase A : confirmation du phénomène de tolérance aiguë aux morphiniques,
- phase B : mise en évidence du rôle inhibiteur du néfopam sur ce phénomène de tolérance.

1. Constitution de la cohorte de l'étude

[0045] Soixante patients hospitalisés pour une laparotomie en chirurgie digestive ont été enrôlés dans l'étude. Après information et consentement éclairé, les patients ont été randomisés en 2 groupes pour la phase A (groupes 1 et 2), et 2 groupes pour la phase B (groupes 3 et 4).

[0046] Les patients des groupes 1 et 3 ont reçu une dose faible d'un analgésique morphinique, le rémifentanil, lors de l'anesthésie (cible cérébrale 3 ng/ml), alors que les patients des groupes 2 et 4 ont reçu une dose élevée de rémifentanil (cible cérébrale 8 ng/ml). En outre, les patients des groupes 3 et 4 ont reçu du néfopam (20 mg) avant la fin de l'anesthésie.

[0047] Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le **Tableau 1** suivant :

Tableau 1 : caractéristiques des patients inclus dans l'étude

	Groupe 1 (n = 13)	Groupe 2 (n = 15)	Groupe 3 (n = 14)	Groupe 4 (n = 15)
Répartition par sexe (H/F)	8/5	9/6	6/8	11/4
Age (années)	58 [39-68]	55 [19-65]	56 [43-67]	63 [50-70]
Poids (kg)	75 [48-91]	66 [48-100]	66 [45-108]	77 [54-105]
Taille (cm)	168 [151-178]	172 [155-185]	165 [151-174]	171 [155-180]
IMC (cm/kg ²)	27 [20-34]	25 [18-32]	25 [17-35]	27 [18-33]
ASA I, II, III	2,11,0	3, 12, 0	3,10,1	1, 10, 4
IMC : indice de masse corporelle				
ASA : score de l'American Society of Anesthesiologists				

2. Période per-opératoire

[0048] 1h à 2h avant le début de la chirurgie les patients ont reçu 1 mg/kg per os d'hydroxyzine (Atarax®) (traitement habituel indispensable).

[0049] Puis les patients ont bénéficié d'un protocole d'anesthésie utilisant :

- comme myorelaxant : l'atracurium
- comme hypnotique : le propofol
- comme analgésique morphinique : le rémifentanil

[0050] Afin de répondre de la façon la plus juste et rapide aux stimuli chirurgicaux, il a été choisi de délivrer l'hypnotique et le morphinique par voie intraveineuse, grâce à un pousse-seringue électronique piloté par un logiciel informatique. Ce procédé porte le nom d' A.I.V.O.C : Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration. L'ordinateur intègre les modèles pharmacocinétiques du propofol et du rémifentanil et calcule à chaque instant et selon les caractéristiques physiques du patient (âge, sexe, poids), la concentration-cible plasmatique ou cérébrale à atteindre pour un niveau d'anesthésie optimum, et adapte le débit de perfusion en conséquence.

[0051] Ce type de perfusion adaptée aux besoins réels du patient en produits anesthésiques nécessite un équipement particulier :

- Pousse-seringue *Diprifusor*, pour l'A.I.V.O.C de propofol (dilution 10 mg/ml) : il permet une adaptation rapide du degré d'hypnose.
- Pousse-seringue *Fresenius Vial*, commandé par le logiciel *Stanpump* sur ordinateur portable, pour l'A.I.V.O.C de rémifentanil (dilution 50 µg / ml).

[0052] Des études précédentes ont permis de déterminer les concentrations cibles à atteindre en fonction de la progression de l'anesthésie pour obtenir un niveau d'hypnose donné, pour le propofol, ou d'analgésie donnée, pour le rémifentanil.

ETAPE	PROPOFOL concentration cible plasmatique - μg/ml	REMIFENTANIL concentration cible plasmatique - ng/ml
Intubation	4 à 8	4 (associé au propofol)
Entretien	3 à 6	3 à 12 (associé au propofol)
Réveil	1 à 2	1,6 (ventilation spontanée)

Induction de l'anesthésie :

[0053]

- le propofol est administré en flash pour une cible plasmatique de 6 à 8 μg/ml,
- le rémifentanil est introduit 1 minute après le propofol pour une cible cérébrale de 4 ng/ml,
- l'atracurium est introduit ensuite par un bolus intraveineux (IV) de 0,5 mg/kg.

[0054] Le patient est alors intubé environ 4 minutes après l'administration de propofol.

Entretien de l'anesthésie :

[0055]

- pour tous les patients : maintien de la curarisation par bolus IV d'atracurium (injections itératives d'une demi-dose d'induction selon les données du curamètre) ;
- pour les patients de la phase A :

- groupe 1 : cible cérébrale de rémifentanil fixée à 3 ng/ml,
- groupe 2 : cible cérébrale de rémifentanil fixée à 8 ng/ml,

- pour les patients de la phase B :

- groupe 3 : cible cérébrale de rémifentanil fixée à 3 ng/ml,
- groupe 4 : cible cérébrale de rémifentanil fixée à 8 ng/ml,

[0056] La profondeur de l'anesthésie est ajustée en modulant l'administration de propofol selon la réponse hémodynamique à la chirurgie (cible plasmatique variable de 3 à 8 μg/ml).

Fin de l'anesthésie :

[0057] Un relais antalgique per-opératoire est réalisé au début de la fermeture du péritoine en prévention des douleurs post-opératoires :

- pour les patients de la phase A (groupes 1 et 2) : morphine à 0,15 mg /kg en injection intraveineuse directe (IVD)
- pour les patients de la phase B (groupes 3 et 4) : morphine à 0,15 mg /kg en IVD + 20 mg de chlorhydrate de néfopam (Acupan®) en injection intraveineuse lente (IVL) sur 20 min.

[0058] A la fin des pansements, l'administration de rémifentanil et de propofol est interrompue et le patient est transféré en Salle de Surveillance Post-Interventionnelle (S.S.P.I.)

[0059] Les caractéristiques de l'anesthésie sont résumées dans le **Tableau 3** suivant :

Tableau 3 : caractéristiques de l'anesthésie

	Groupe 1 (n = 13)	Groupe 2 (n = 15)	Groupe 3 (n = 14)	Groupe 4 (n = 15)
Rémifentanil (μg/kg/min)	0,083 [0,056 - 0,116]	0,239 [0,184 - 0,455]	0,085 [0,068 - 0,154]	0,203 [0,124 - 0,379]
Propofol (mg/kg/min)	0,199 [0,119 - 0,318]	0,138 [0,110 - 0,194]	0,186 [0,132 - 0,265]	0,131 [0,011 - 0,221]
Bolus de morphine (mg)	11	10	10	11

(suite)

	Groupe 1 (n = 13)	Groupe 2 (n = 15)	Groupe 3 (n = 14)	Groupe 4 (n = 15)
Durée d'Anesthésie (min)	204 [160 - 245]	233 [90 - 367]	198 [90 - 325]	181 [130 - 357]
Durée de Chirurgie (min)	148 [105 - 200]	190 [50 - 325]	143 [21 - 272]	155 [95 - 317]
Délai d'analgésie préventive (min)	33 [13 - 42]	36 [20 - 80]	27 [13 - 58]	27 [20 - 69]
Délai d'Extubation (min)	34 [10 - 105]	25 [12 - 65]	39 [9 - 74]	24 [12 - 108]
Délai de Titration (min)	37 [5-90]	10 [1-63]	17 [1-57]	20 [6-70]
durée de l'anesthésie : de l'heure d'induction à l'arrêt des produits d'anesthésie ;				
durée de la chirurgie : de l'heure d'incision à la fin des pansements ;				
délai de l'analgésie préventive : de l'injection per-opératoire du bolus préventif de morphine à l'arrêt des produits d'anesthésie ;				
délai d'extubation : de l'arrêt de l'anesthésie au retrait de la sonde d'intubation ;				
délai de titration : de l'extubation à la première injection de morphine en titration.				

3. Période post-opératoire :

[0060] A son réveil, il est demandé au patient de chiffrer sa douleur sur l'échelle E.V.A (Echelle Visuelle Analogique, graduée de 0 à 100). Il reçoit alors des injections intraveineuses répétées de morphine (bolus de 3 mg IVD), jusqu'à soulagement de sa douleur ($E.V.A \leq 30$). Cette procédure habituelle de traitement de la douleur aiguë post-opératoire s'appelle la TITRATION en morphine. Elle est réalisée en Salle de Surveillance Post-interventionnelle (S.S.P.I).

[0061] Par la suite, le patient est équipé d'une pompe à morphine sur une voie veineuse périphérique réservée, la P.C.A (Analgésie Contrôlée par le Patient) afin d'assurer l'analgésie dans le service d'hospitalisation. Elle est déclenchée par le patient lui-même lorsqu'il perçoit de nouveau une douleur : la pompe P.C.A (pompe MASTER-PCA de VIAL) délivre alors automatiquement un bolus d'antalgique (1 mg), dans les limites de consommation programmées par le médecin. La P.C.A permet l'auto-gestion de la douleur par le patient, en évitant le sous-dosage comme le surdosage en morphine. Il est largement admis que ce système réduit la survenue d'effets indésirables liés à l'utilisation de la morphine. La PCA-morphine est actuellement la référence dans le traitement des douleurs aiguës post-opératoires, et est largement diffusée.

[0062] La surveillance post-opératoire (analgésie, survenue d'effets indésirables) est effectuée en Salle de Réveil (S.S.P.I), puis dans le service d'hospitalisation.

[0063] Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 4** ci-dessous :

Tableau 4 : évaluation de la douleur post-opératoire

	Groupe 1 (n = 13)	Groupe 2 (n = 15)	Groupe 3 (n = 14)	Groupe 4 (n = 15)
Titration morphine (mg/kg)	0,164 [0,033 - 0,407]	0,277 [0,039 - 0,375]	0,082 [0 - 0,319]	0,130 [0 - 0,350]
Titration morphine (mg)	12 [3 - 24]	18 [3 - 27]	7,5 [0 - 15]	9 [0 - 24]
Patients non titrés	0	0	4	1
PCA-morphine sur 24h (mg/kg)	0,450 [0,180 - 0,770]	0,385 [0,050 - 1,010]	0,255 [0 - 1,492]	0,454 [0,095 - 0,871]
Total morphine sur 24h (mg/kg)	0,573 [0,310 - 0,984]	0,661 [0,150 - 1,340]	0,365 [0 - 1,736]	0,649 [0,095 - 1,210]

4. Analyse des résultats

[0064] Le critère de jugement principal est la dose de morphine en titration. Les résultats de l'étude ont été soumis à un test de Mann-Whitney et un évènement a été considéré significatif si $p \leq 0,05$ avec un risque α de 5% et une puissance de 80%.

[0065] La comparaison des groupes 1 et 2 indique que l'utilisation de rémifentanyl à forte dose (8 ng/ml) durant l'anesthésie induit une surconsommation statistiquement significative de morphine en titration de l'ordre de 68% par

rapport à une utilisation de rémifentanyl à faible dose (3 ng/ml).

[0066] Ceci confirme donc bien le phénomène de tolérance aiguë aux analgésiques morphiniques (**Figure 1A**).

[0067] Par ailleurs, la comparaison des groupes 3 et 4 indique que l'administration per-opératoire de 20 mg de chlorhydrate de néfopam abaisse la surconsommation de morphine en titration du groupe ayant reçu une forte dose de rémifentanyl par rapport au groupe en ayant reçu une faible dose jusqu'à la rendre statistiquement non-significative (**Figure 1A**).

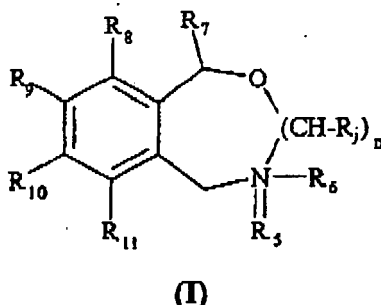
[0068] Ceci implique donc que l'administration de néfopam a permis d'inhiber le l'installation du phénomène de tolérance aiguë aux analgésiques morphiniques.

[0069] De plus, la **Figure 1C**, qui reprend les résultats ci-dessus, indique que la quantité de morphine administrée en titration pour le groupe 4 est plus faible que celle qui aurait dû lui être administrée si le néfopam n'avait que des effets analgésiques (**Figure 1B**).

[0070] Ceci démontre donc clairement que l'effet d'inhibition de la tolérance aiguë aux morphiniques du néfopam est distinct de son effet analgésique.

Revendications

1. Utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

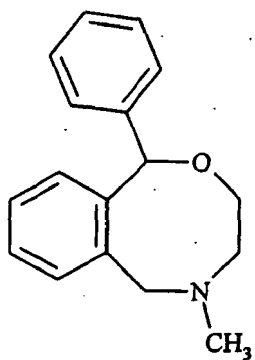
- R₅ représente O ou aucun groupement;
- R₆ représente H ou un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- n représente un nombre entier de 2 à 4 ;
- j représente un nombre entier variant de 1 à n ;
- R_j, identique ou différent pour chaque carbone substitué, représente H ou un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- R₇ représente un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi la liste comprenant H, un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement alkoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement trifluorométhyle, ou un atome d'halogène ;
- R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ identiques ou différents représentent H, un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement alkoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement trifluorométhyle, ou un atome d'halogène ;

ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de l'hyperalgésie due aux morphiniques, chez un individu ayant reçu une administration d'un analgésique morphinique.

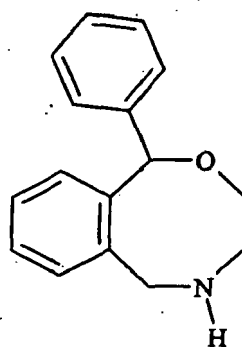
2. Utilisation selon la revendication 1, de composés de formule générale (I), correspondant :

- au néfopam de formule (II) suivante,



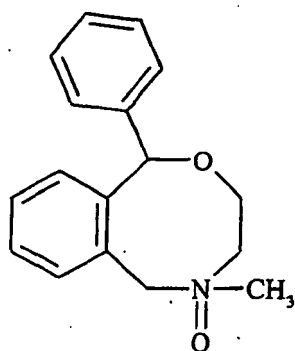
(II)

ou
- au desméthyle néfopam de formule (III) suivante,



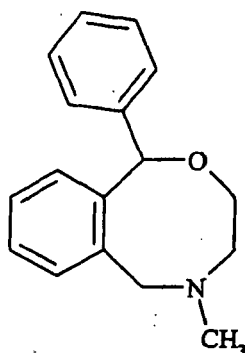
(III)

ou
- au *N*-oxyde néfopam de formule (IV) suivante,



(IV)

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, du néfopam de formule (II) suivante,



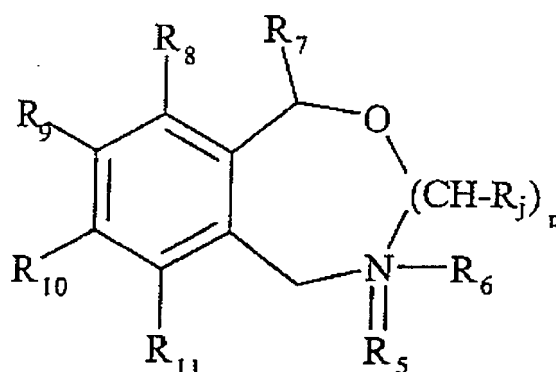
(II)

ou des sels pharmaceutiquement acceptables du néfopam,
pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de l'hyperalgésie due aux morphiniques,
chez un individu ayant reçu une administration d'un analgésique morphinique.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, **caractérisée en ce que** le médicament convient pour l'administration d'une dose unitaire d'environ 1 mg à environ 120 mg, notamment d'environ 20 mg de chlorhydrate de néfopam, pour une posologie d'environ 1 mg/j à environ 120 mg/j, notamment d'environ 20 mg/j.
5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, **caractérisée en ce que** le médicament convient pour une administration par voie intraveineuse, par voie intramusculaire, ou par voie orale.
6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, **caractérisée en ce que** le morphinique analgésique a été administré au cours d'une intervention chirurgicale.
7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, **caractérisée en ce que** le morphinique analgésique est choisi parmi le groupe comprenant le fentanyl, le rémifentanyl, le sufentanyl, ou l'alfentanyl.
8. Produits contenant :
 - au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1, et
 - au moins un analgésique morphinique,
 comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour induire une analgésie chez un patient et pour prévenir ou traiter l'hyperalgésie due aux morphiniques, liée à l'utilisation dudit analgésique morphinique chez ledit patient.
9. Produits selon la revendication 8, dans lesquels le composé de formule (I) est le néfopam, le desméthyle néfopam, ou le *N*-oxyde néfopam, notamment le néfopam.
10. Produits selon la revendication 8 ou 9, dans lesquels l'analgésique morphinique est choisi parmi le groupe comprenant le fentanyl, le rémifentanyl, le sufentanyl, ou l'alfentanyl.
11. Produits selon l'une des revendications 8 à 10, dans lesquels l'analgésique morphinique est administré au patient pour produire un effet analgésique au cours d'une intervention chirurgicale, et le composé de formule (I), notamment le néfopam, est également administré au patient durant l'intervention chirurgicale, en particulier avant le réveil dudit patient.
12. Composé de formule générale (I) tel que défini dans l'une des revendications 1 à 3, pour son utilisation dans la prévention ou le traitement de l'hyperalgésie due aux morphiniques, chez un individu ayant reçu une administration d'un analgésique morphinique.

Claims

1. Use of at least one compound of the following general formula (I):



(I)

wherein

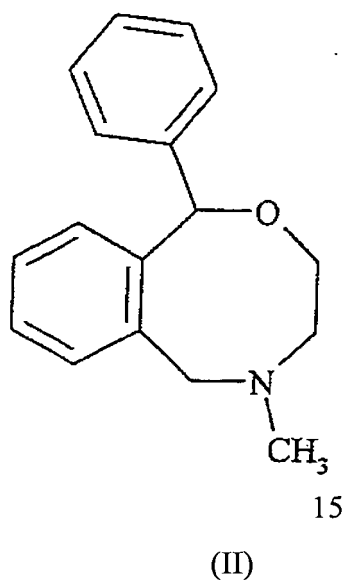
- R₅ denotes O or no group;
- R₆ denotes H or an alkyl group containing 1 to 6 carbon atoms;
- n denotes an integer from 2 to 4;
- j denotes an integer varying from 1 to n;
- R_j, which may be identical or different for each substituted carbon, denotes H or an alkyl group containing 1 to 6 carbon atoms;
- R₇ denotes a phenyl group optionally substituted by one or more identical or different groups selected from among H, an alkyl group containing 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group containing 1 to 6 carbon atoms, a trifluoromethyl group or a halogen atom;
- R₈, R₉, R₁₀ and R₁₁ which are identical or different denote H, an alkyl group containing 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group containing 1 to 6 carbon atoms, a trifluoromethyl group or a halogen atom;

or the pharmaceutically acceptable salts thereof,

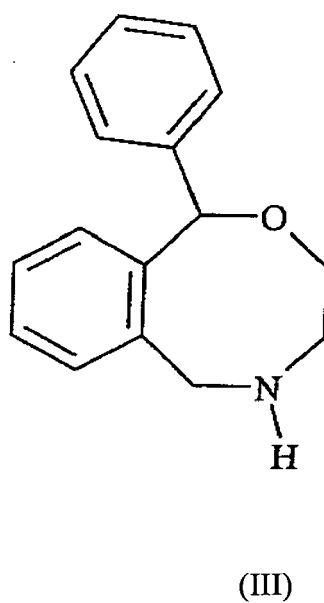
for preparing a medicament intended for the prevention or treatment of hyperalgesia due to morphine compounds in an individual who has been given a morphine analgesic.

2. Use according to claim 1 of compounds of general formula (I) corresponding to:

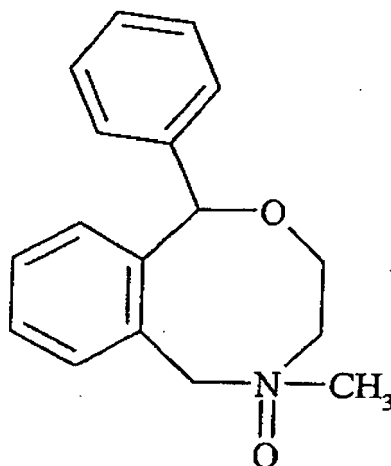
- nefopam of the following formula (II),



or
- desmethyl nefopam of the following formula (III),

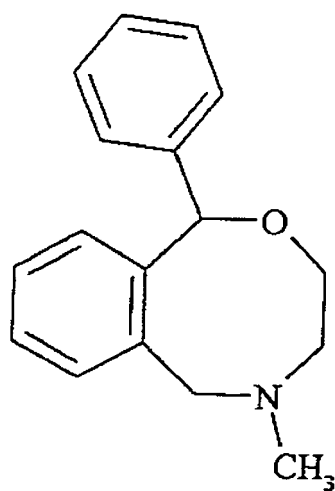


or
- nefopam *N*-oxide of the following formula (IV),



(IV).

3. Use according to claim 1 or 2 of nefopam of the following formula (II),



(II)

or the pharmaceutically acceptable salts of nefopam,
for preparing a medicament intended for the prevention or treatment of hyperalgesia caused by morphine compounds
in an individual who has been given a morphine analgesic.

4. Use according to one of claims 1 to 3, **characterised in that** the medicament is suitable for administering a single
dose of about 1 mg to about 120 mg, notably about 20 mg of nefopam hydrochloride, for a dosage of about 1 mg/day
to about 120 mg/day, notably about 20 mg/day.
5. Use according to one of claims 1 to 4, **characterised in that** the medicament is suitable for administration by
intravenous route, by intramuscular route or by oral route.
6. Use according to one of claims 1 to 5, **characterised in that** the morphine analgesic has been administered in the
course of a surgical operation.

7. Use according to one of claims 1 to 6, **characterised in that** the morphine analgesic is selected from among fentanyl, remifentanyl, sufentanyl or alfentanyl.

8. Products containing:

- at least one compound of formula (I) according to claim 1, and
- at least one morphine analgesic,

as a combined product for simultaneous, separated or staggered use in order to induce analgesia in a patient and prevent or treat hyperalgesia caused by morphine compounds, linked with the use of said morphine analgesic in said patient.

9. Products according to claim 8, wherein the compound of formula (I) is nefopam, desmethyl nefopam or nefopam N-oxide, notably nefopam.

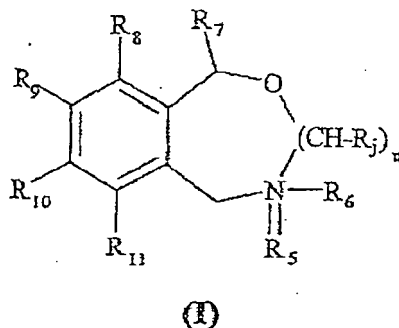
10. Products according to claim 8 or 9, wherein the morphine analgesic is selected from among fentanyl, remifentanyl, sufentanyl or alfentanyl.

11. Products according to one of claims 8 to 10, wherein the morphine analgesic is administered to the patient to produce an analgesic effect during a surgical operation and the compound of formula (I), notably nefopam, is also administered to the patient during the surgical operation, in particular before the patient wakes up.

12. Compound of general formula (I) as defined in one of claims 1 to 3 for the prevention or treatment of hyperalgesia caused by morphine compounds in an individual who has been given a morphine analgesic.

Patentansprüche

1. Verwendung mindestens einer Verbindung der vorliegenden allgemeinen Formel (I):



wobei:

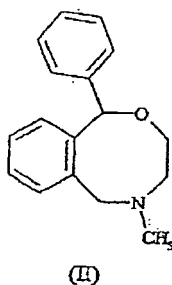
- R₅ O oder keine Gruppe bezeichnet;
- R₆ H oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;
- n eine ganze Zahl von 2 bis 4 bedeutet;
- j eine ganze Zahl bedeutet, die von 1 bis n variiert;
- R_j, für jedes substituierte Kohlenstoffatom identisch oder verschieden, H oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;
- R₇ eine Phenylgruppe bedeutet, ggf. substituiert durch eine oder mehrere gleiche oder verschiedene Gruppen, die ausgewählt werden aus der Liste, die H, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe oder ein Halogenatom umfasst;
- R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, gleich oder verschieden, H, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe oder ein Halogenatom darstellen;

oder ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze,

zur Herstellung eines Medikamentes, das zur Vorbeugung oder Behandlung der Hyperalgesie aufgrund von Morphinen bei einem Individuum, das die Gabe eines Morphin-Analgetikums erhalten hat, bestimmt ist.

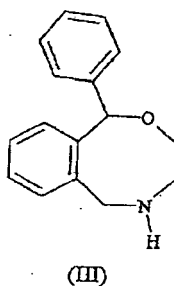
2. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welche entsprechen:

- Nefopam der folgenden Formel (II),



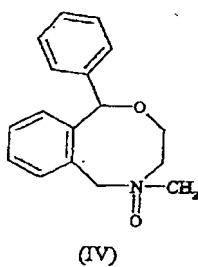
oder

- Desmethylnefopam der folgenden Formel (III),

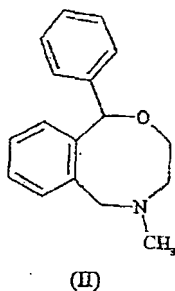


oder

- Nefopam-N-oxid der folgenden Formel (IV),



3. Verwendung von Nefopam der folgenden Formel (11),



nach Anspruch 1 oder 2, oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen von Nefopam, zur Herstellung eines Medikaments, das zur Vorbeugung oder Behandlung der Hyperalgesie aufgrund von Morphinen bei einem Individuum, das eine Gabe eines morphinischen Analgetikums erhalten hat, bestimmt ist.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch** charakterisiert, dass das Medikament für die Gabe einer Einheitsdosis von ungefähr 1 mg bis ungefähr 120 mg, insbesondere ungefähr 20 mg Nefopam-Chlorhydrat, mit einer Posologie von 1 mg/Tag bis ungefähr 120 mg/Tag, insbesondere ungefähr 20 mg/Tag geeignet ist.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch** charakterisiert, dass das Medikament für die Gabe auf intravenösem Weg, intramuskulärem Weg oder oralem Weg geeignet ist.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch** charakterisiert, dass das Morphin-Analgetikum im Verlauf eines chirurgischen Eingriffs gegeben wird.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch** charakterisiert, dass das Morphin-Analgetikum ausgewählt wird aus der Gruppe, die Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanyl oder Alfentanyl umfasst.
8. Produkte, enthaltend:
 - mindestens eine Verbindung der Formel (I), nach Anspruch 1, und
 - mindestens ein Morphin-Analgetikum,
 als Kombinationsprodukt zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich gestaffelten Anwendung zur Induktion einer Analgesie bei einem Patienten oder zur Vorbeugung oder Behandlung der Hyperalgesie aufgrund von Morphinen, die mit der Verwendung dieses Morphin-Analgetikums bei dem Patienten zusammenhängt.
9. Produkte nach Anspruch 8, in denen die Verbindung der Formel (I) Nefopam, Desmethylnefopam, oder Nefopam-N-oxid ist, insbesondere Nefopam.
10. Produkte nach Anspruch 8 oder 9, bei denen das Morphin-Analgetikum ausgewählt wird aus der Gruppe, die Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanyl oder Alfentanyl umfasst.
11. Produkte nach einem der Ansprüche 8 bis 10, bei denen das Morphin-Analgetikum dem Patienten verabreicht wird, um einen analgetischen Effekt im Verlauf eines chirurgischen Eingriffs zu erzielen, und die Verbindung der Formel (I), insbesondere Nefopam, dem Patienten ebenfalls während des chirurgischen Eingriffs gegeben wird, insbesondere vor dem Erwachen des Patienten.
12. Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Vorbeugung oder Behandlung der Hyperalgesie aufgrund von Morphinen bei einem Individuum, das eine Gabe eines Morphin-Analgetikums erhalten hat.

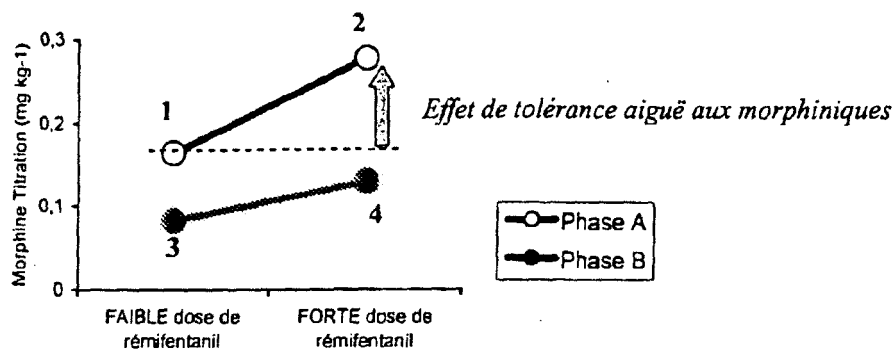


Figure 1A

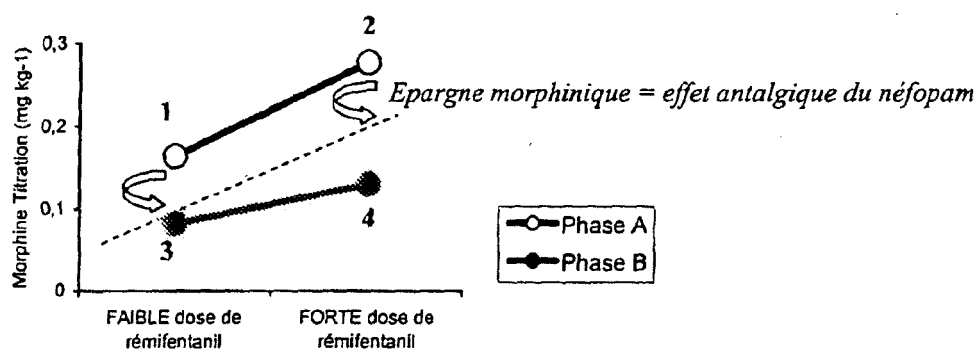


Figure 1B

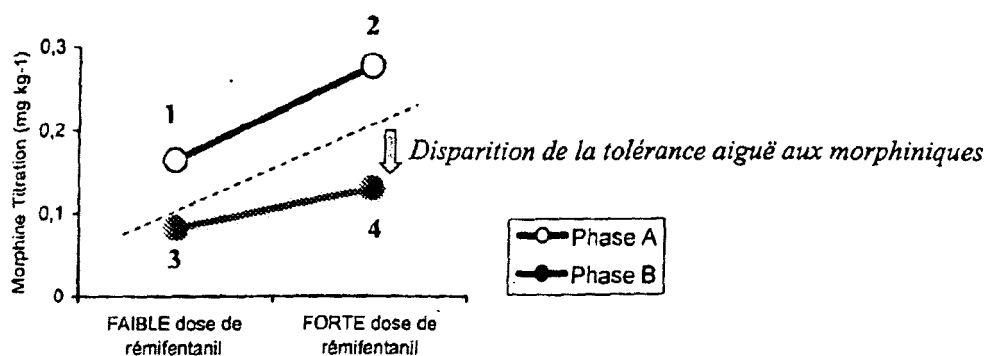


Figure 1C

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à aider le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Documents brevets cités dans la description

- FR 1590067 [0019]

Littérature non-brevet citée dans la description

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • GUIGNARD et al. <i>Anesthesiology</i>, 2000, vol. 93, 409-17 [0003] [0008] • MULLER et al. <i>Ann Fr Anesth Réanim</i>, 1999, vol. 18, 866-95 [0004] • CELERIER et al. <i>Anesthesiology</i>, 2000, vol. 92, 465-72 [0006] [0012] • VINIK et al. <i>Anesth Analg</i>, 1998, vol. 86, 1307-11 [0007] • CHIA et al. <i>Can JAnesth</i>, 1999, vol. 46, 872-7 [0008] | <ul style="list-style-type: none"> • EISENACH. <i>Anesthesiology</i>, 2000, vol. 92, 308-9 [0009] • CHAUVIN. La Collection de la SFAR. Elsevier, 2001 [0011] • KISSIN et al. <i>Anesth Analg</i>, 2000, vol. 91, 1483-8 [0012] • GIRARD et al. <i>Pharmacology, Biochemistry and Behavior</i>, 2004, vol. 77, 695-703 [0014] • BENHAMOU. <i>Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation</i>, 2002, 9-14 [0015] |
|--|--|