



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 28504 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 031/165; A61P 025/21**

(43) Date de publication :
03.04.2007

(21) N° Dépôt :
29280

(22) Date de Dépôt :
22.08.2006

(30) Données de Priorité :
09.09.2005 FR 05.09208

(71) Demandeur(s) :
LES LABORATOIRES SERVIER, 12, place de la Défense F-92415 Courbevoie Cedex (FR)

(72) Inventeur(s) :
CHRISTIAN DE BODINAT

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE L'AGOMELATINE ET UN AGENT THYMOREGULATEUR ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

(57) Abrégé : ASSOCIATION CONTENANT L'AGOMÉLATINE OU N-[2-(7-MÉTHOXY-1-NAPHTYL)ÉTHYL] ACÉTAMIDE EN ASSOCIATION AVEC UN AGENT THYMOREGULATEUR. MÉDICAMENTS

ABREGE

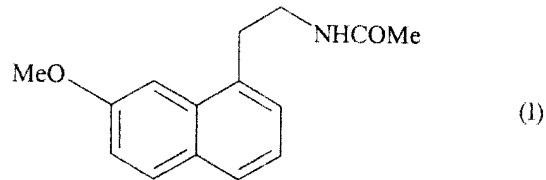
**NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE L'AGOMELATINE
ET UN AGENT THYMOREGULATEUR
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

- 5 Association contenant l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide en association avec un agent thymorégulateur.

Médicaments

4

La présente invention concerne une nouvelle association entre l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base
5 pharmaceutiquement acceptable, et un agent thymorégulateur pour l'obtention de
compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement des troubles de l'humeur et plus
particulièrement du trouble dépressif majeur, du trouble cyclothymique et du trouble
dysthymique.

L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide présente la double
10 particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatoninergique et
d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. Ces propriétés lui confèrent une activité dans
le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement du trouble dépressif
majeur, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies
cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux
15 décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le
brevet européen EP 0 447 285.

La demanderesse a présentement découvert que l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-
naphtyl)éthyl]acétamide ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un
20 acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, utilisée en association avec un agent
thymorégulateur, possédait des propriétés intéressantes permettant de l'utiliser dans le
traitement des troubles de l'humeur et plus particulièrement du trouble dépressif majeur,
du trouble cyclothymique et du trouble dysthymique.

Les désordres du système nerveux central tels que les troubles de l'humeur affectent une population nombreuse et de tous âges. Ils sont ainsi nommés à cause de l'implication d'affects persistants positifs ou négatifs d'intensité suffisamment sévère pour engendrer des comportements mal adaptés.

5 Le trouble dépressif majeur est un trouble aigu et sévère de l'humeur caractérisé par de la tristesse, du pessimisme, des idées suicidaires, un ralentissement idéomoteur et des plaintes somatiques diverses. Extrêmement handicapant, il peut mener à la cessation de toute activité fonctionnelle ou sociale. A la souffrance du sujet déprimé lui-même s'ajoute la souffrance de l'entourage familial.

10 Le trouble cyclothymique est caractérisé par la survenue répétitive de variations thymiques en positif (humeur expansive) et en négatif (humeur dépressive) de sévérité moindre que celles du trouble bipolaire, avec une altération fonctionnelle moindre ; cependant la difficulté diagnostique est réelle et certains éléments laissent penser que le trouble cyclothymique ferait le lit du trouble bipolaire. L'association d'un antidépresseur et d'un thymorégulateur permet de contrôler ces variations thymiques et d'empêcher leur passage
15 à un trouble bipolaire caractérisé.

Enfin, le trouble dysthymique est un trouble chronique et intense de l'humeur qui se caractérise par de longues périodes d'humeur dysphorique et d'altération fonctionnelle. Tout comme pour le syndrome de l'épuisement professionnel, les autres symptômes de la
20 dysthymie peuvent comprendre les sentiments suivants : manque d'adaptation, désespoir, irritabilité ou colère excessive, culpabilité, perte d'intérêt ou de plaisir généralisée, retrait social, fatigue chronique, déclin de l'activité ou de la productivité et mauvaise concentration. La dysthymie est un trouble mental insidieux. Contrairement aux symptômes fonctionnels invalidants associés à des maladies comme le trouble dépressif
25 majeur, les sujets atteints de dysthymie souffrent généralement d'un dysfonctionnement social et professionnel modéré. Par exemple, malgré des perturbations typiques dans leur fonctionnement interpersonnel général, on voit souvent des sujets dysthymiques travailler assidûment dans leur profession et maintenir une façade de normalité.

30 Bien qu'il existe un grand nombre de molécules effectives dans ce domaine - on citera plus particulièrement les thymoanaleptiques et les régulateurs thymiques - aucune ne permet de satisfaire pleinement ces différents états pathologiques, et nombre d'entre elles présentent

d'importants effets secondaires. Ainsi, l'élaboration de nouveaux traitements alternatifs est toujours d'actualité et reste une nécessité.

5 La demanderesse a présentement découvert que, de façon surprenante, l'agomélatine ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, utilisée en association avec un agent thymorégulateur, possédait des propriétés tout à fait adaptées au traitement des troubles de l'humeur et plus particulièrement du trouble dépressif majeur, du trouble cyclothymique et du trouble dysthymique. Les thymorégulateurs, généralement décrits pour leurs propriétés antimaniaques leur permettant d'agir sur l'expansivité thymique des états maniaques, sont
10 couramment utilisés dans le traitement des troubles bipolaires.

La demanderesse a maintenant découvert que ces agents thymorégulateurs présentent la particularité de potentialiser les effets de l'agomélatine tant dans le domaine des troubles dépressifs de l'humeur que dans celui des troubles maniaques.

15 Cet effet, non prévisible, permet d'envisager l'utilisation de l'association selon l'invention dans le traitement des troubles de l'humeur et plus particulièrement du trouble dépressif majeur, du trouble cyclothymique et du trouble dysthymique.

Parmi les agents thymorégulateurs selon l'invention, on peut citer plus particulièrement à titre non limitatif le lithium, la carbamazépine, le valproate et la lamotrigine, et plus préférentiellement le valproate.

20 L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre l'agomélatine ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un composé thymorégulateur, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des troubles de l'humeur et plus particulièrement du trouble dépressif majeur, du trouble cyclothymique et du trouble
25 dysthymique.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre l'agomélatine ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un composé thymorégulateur, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc.

5 Outre l'agomélatine et le composé thymorégulateur, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants, etc.

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- 10 ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- 15 ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacathe, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

20 La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 1 mg et 50 mg d'agomélatine par 24 heures et plus préférentiellement 25 mg par jour. La dose de l'agent thymorégulateur sera moindre que celle utilisée lorsqu'il est administré seul.

Composition pharmaceutique :

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 25 mg :

25	N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide.....	25 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
	Stéarate de Magnésium.....	1,3 g

Povidone	9 g
Silice colloïdale anhydre	0,3 g
Cellulose sodium glycolate.....	30 g
Acide stéarique	2,6 g

5 **Etude clinique :**

10 L'étude clinique réalisée utilise la nomenclature internationale, essentiellement le DSM-IV, ainsi que des outils de mesure validés tels que l'échelle de dépression d'Hamilton, l'échelle de manie de Young, l'échelle Impression Clinique Globale, tous instruments recommandés par les Guidelines en vigueur. L'association agomélatine-valproate versus placebo-thymorégulateur, permet de conclure dans les meilleures conditions méthodologiques à la supériorité de l'association.

A

REVENDICATIONS

- 1- Association entre l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un agent thymorégulateur.
- 5 2- Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent thymorégulateur est le valproate.
- 3- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif l'agomélatine ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, en association avec un agent thymorégulateur selon
10 l'une des revendications 1 ou 2 seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 4- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 3 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des troubles de l'humeur.
- 15 5- Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 ou 2 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des troubles de l'humeur.

A