

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 29523 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/165; A61P 19/00

(43) Date de publication :
02.06.2008

(21) N° Dépôt :
30379

(22) Date de Dépôt :
19.11.2007

(30) Données de Priorité :
24.11.2006 FR 06/10296

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

(72) Inventeur(s) :
Elisabeth MOCAER ; Agnès FABIANO

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

(54) Titre : **UTILISATION DE L'AGOMELATINE POUR L'OBTENTION DE MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT DU SYNDROME DE SMITH MAGENIS**

(57) Abrégé : UTILISATION DE L'AGOMELATINE POUR L'OBTENTION DE MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT DU SYNDROME DE SMITH MAGENIS La présente invention concerne l'utilisation de l'agomélatine ou N-[2-(7-méthoxy-l-naphtyl)éthyl]acétamide pour l'obtention de médicaments destinés au traitement du syndrome de Smith Magenis.

ABREGE

**UTILISATION DE L'AGOMELATINE POUR L'OBTENTION DE
MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT
DU SYNDROME DE SMITH MAGENIS**

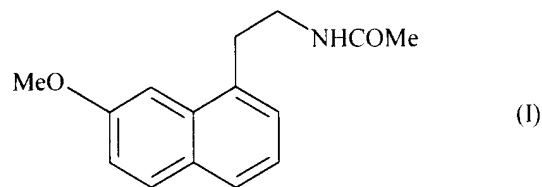
5

La présente invention concerne l'utilisation de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide pour l'obtention de médicaments destinés au traitement du syndrome de Smith Magenis.



- 1 -

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



ainsi que ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base
5 pharmaceutiquement acceptable, pour l'obtention de médicaments destinés au traitement du syndrome de Smith Magenis.

L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide présente la double
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
10 dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans les
15 brevets européens EP 0 447 285 et EP 1 564 202.

La demanderesse a présentement découvert que l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide, ainsi que ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, possédait des propriétés intéressantes permettant de l'utiliser dans le traitement du syndrome de Smith Magenis.

20 Décrit par Ann Smith et al. en 1982 (Smith A. C. M. et al, 1986, Am. J. Med. Genet., 24, 393-414), le Syndrome de Smith Magenis (SMS) est une maladie génétique rare due à une micro délétion chromosomique. Cette maladie particulièrement grave entraîne, chez l'enfant, l'apparition d'un syndrome dysmorphique, un retard mental notamment au niveau



de l'acquisition du langage, une hyperactivité avec déficit de l'attention, une auto-agressivité associée à de graves troubles du comportement et du sommeil (Smith, A. C. M. et al., 1998, Am. J. Med. Genet., 81, 186-191).

5 A ces éléments il faut ajouter la détresse de l'entourage de l'enfant confronté à la maladie, qui non seulement doit accepter le handicap mais en plus se retrouve exposé à des conditions de vie extrêmes (nuits constamment perturbées, vigilance accrue de tous les instants, agressivité de l'enfant à contrôler...) menant le plus souvent à une dislocation totale de la cellule familiale.

10 L'incidence est de 1/25 000 naissances vivantes. Le diagnostic est basé sur les caractéristiques cliniques et confirmé par la mise en évidence de la délétion du chromosome 17 par un caryotype à haute résolution. Une inversion du rythme circadien de la mélatonine a été récemment mise en évidence et serait à l'origine des troubles du sommeil et des troubles du comportement (De Leersnyder H., 2006 Trends in
15 Endocrinology and Metabolism, 17(7), 29-298).

S'il n'existe pas de traitement réellement satisfaisant et reconnu pour le SMS, les médicaments les plus utilisés actuellement sont les neuroleptiques, les hypnotiques, les psycho-stimulants, les antidépresseurs, les antipsychotiques et la carbamazépine pour contrôler les troubles du comportement. Ces traitements sont à l'origine de nombreux
20 effets secondaires comme des troubles gastro-intestinaux, une prise de poids, des dyslipidémies, une dysfonction sexuelle, des dyskinésies tardives et un impact cardiovasculaire (Richelson E. et al., 1999, J. Clin. Psychiatry, 60(10), 5-14; Trenton A. J. et al. 2003, CNS Drugs, 17 (5), 307-324; Freedman R. et al., 2003, New England Journal of
25 Medicine, 343, 1738-1749). De plus, ces traitements n'ont aucune activité sur la désynchronisation de la sécrétion de la mélatonine, à l'origine des troubles majeurs du sommeil et de certains troubles du comportement dont l'impact est particulièrement perturbant pour l'enfant et sa famille.

A ce jour, la stratégie pour traiter la désynchronisation de la sécrétion de la mélatonine est une administration matinale d'antagonistes béta-adrénergique (acébutolol, propranolol)
30 pour bloquer la sécrétion endogène de la mélatonine associée à une administration le soir

de mélatonine exogène (De Leersnyder H. et al, 2003, J. Med. Genet., 40, 74-78).
Cependant, la mélatonine reste dépourvue d'activité sur les troubles du comportement.

Ainsi la mise à disposition de nouveaux traitements pour cette pathologie orpheline de
l'enfant est d'un intérêt majeur. En particulier, la mise au point d'un traitement permettant
5 de pallier à la fois les troubles majeurs du sommeil et les troubles du comportement
permettrait à l'enfant ainsi qu'à son entourage de retrouver une qualité de vie plus décente.

La demanderesse a présentement découvert que l'agomélatine, de par ses caractéristiques
pharmacologiques est particulièrement bien adapté dans cette indication. L'agomélatine
permet en effet d'agir à la fois sur les troubles du comportements et sur la
10 resynchronisation des rythmes circadiens perturbés. De plus, l'agomélatine ne présente
aucune interaction médicamenteuse et a un profil d'acceptabilité optimal : plus de 4000
patients ont été exposés à l'agomélatine au cours des essais cliniques réalisés et une
excellente tolérance clinique et biologique a pu être observée.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'agomélatine, ainsi que ses hydrates, formes
15 cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,
pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement du syndrome de
Smith Magenis.

Particulièrement, l'invention concerne l'utilisation de l'agomélatine obtenue sous la forme
20 cristalline II décrite dans la demande de brevet EP 1 564 202, pour l'obtention de
compositions pharmaceutiques destinées au traitement du syndrome de Smith Magenis.

Les compositions pharmaceutiques seront présentées sous des formes convenant aux
administrations par voie orale, parentérale, transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, et
25 notamment sous forme de préparations injectables, comprimés, comprimés sublinguaux,
glossettes, gélules, capsules, tablettes, suppositoires, crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

Outre l'agomélatine, 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 :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- 5 ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- ♦ *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,
- 10 ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

La posologie utile varie selon 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.

15 De manière préférentielle, la dose journalière d'agomélatine sera de 25 mg par jour, avec possibilité d'augmenter à 50 mg par jour.

Composition pharmaceutique :

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 25 mg :

	N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide	25 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
20	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

Etude clinique :

Une étude exploratoire de phase II a été réalisée chez l'enfant présentant un syndrome de Smith Magenis. L'agomélatine 1-5 mg/kg a été coadministré avec de l'acébutolol 10 mg/kg, antagoniste β_1 adrénergique. Les critères principaux d'analyse ont été des
5 paramètres d'actigraphie enregistrés sur cinq périodes de 30 jours consécutifs, après 30 jours de traitement, après 3, 5 et 15 mois de traitement, ainsi que le questionnaire d'Achenbach permettant d'évaluer les troubles du comportement.

Les résultats obtenus montrent avec l'agomélatine une diminution de la fréquence et de la durée des réveils nocturnes, qui s'accompagne d'une réduction de la durée des siestes
10 diurnes. Une amélioration clinique majeure a été constatée par un spécialiste de cette pathologie pour ces enfants traités par l'agomélatine : pour la première fois un sommeil calme et profond, des nuits moins fragmentées et un réveil moins tôt dans la matinée ont été enregistrés.

Des progrès réels au niveau du comportement ont également été observés. Ces effets
15 majeurs se sont reportés sur les familles qui, suite aux conséquences très positives du traitement sur la vie familiale, ont requis, à titre compassionnel la poursuite du traitement.

REVENDEICATIONS

- 5 **1-** Utilisation de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide ou un de ses hydrates, formes cristallines ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement du syndrome de Smith Magenis.
- 2-** Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'agomélatine est obtenu sous la forme cristalline II.
- 10 **3-** Compositions pharmaceutiques contenant de l'agomélatine ou un de ses hydrates, formes cristallines ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seule ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, utiles pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du syndrome de Smith Magenis.
- 4-** Composition pharmaceutique selon la revendication 3 caractérisée en ce que l'agomélatine est obtenu sous la forme cristalline II.
- 15 **5-** Agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide ou un de ses hydrates, formes cristallines ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable utile pour le traitement du syndrome de Smith Magenis.
- 20 **6-** Forme cristalline II de l'agomélatine utile pour le traitement du syndrome de Smith Magenis.