

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
30 août 2007 (30.08.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/096489 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 31/135 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2006/000372

(22) Date de dépôt international :

17 février 2006 (17.02.2006)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **TRI-MARAN LIMITED** [GB/GB]; 105 St. Peter's Street, St. Albans, Hertfordshire AL1 3EJ (GB).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **SANCHEZ, Mario** [AR/FR]; 48, rue Beaubourg, F-75003 Paris (FR).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

- relative à l'identité de l'inventeur (règle 4.17.i))
- relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.17.ii))

(74) Mandataire : **BENECH, Frédéric**; Cabinet Frédéric Benech, 146-150, Avenue des Champs-Élysées, F-75008 Paris (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR OPTIMIZING REPLACEMENT TREATMENTS AND BROADENING THE PHARMACOPEIA FOR THE OVERALL TREATMENT OF ADDICTIONS

(54) Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES A OPTIMISER DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION ET ELARGIR LA PHARMACOPEE AU TRAITEMENT GLOBAL DES ADDICTIONS

(57) Abstract: The present invention relates to the necessities of life, and more particularly to the field of therapeutics. It relates more particularly to pharmaceutical compositions for helping regular users of addictive drugs to stop said use, wherein said compositions are in the form of a combination of two medicaments consisting of a partial or full ligand of dopaminergic receptors, in particular D1, D2 and D3 receptors, and having a prodopaminergic activity, and of an indirect prodopaminergic product, in the form of a pharmaceutical composition for oral, parenteral or transdermal administration. The invention also relates to a method for controlling the various forms of addiction to legal or illegal drugs.

(57) Abrégé : La présente invention se situe dans le domaine des nécessités de la vie et plus particulièrement dans le domaine de la thérapeutique. Elle se rapporte plus particulièrement à des compositions pharmaceutiques destinées au retour à l'abstinence des habitués des drogues provoquant de l'accoutumance sous la forme d'une combinaison de deux médicaments constituée d'un ligand partiel ou complet des récepteurs dopaminergiques - en particulier des récepteurs D1, D2 et D3, et possédant une activité prodopaminergique et d'un produit prodopaminergique indirect, sous forme d'une composition pharmaceutique destinée à l'administration par voie orale, parentérale ou transdermique. L'invention se rapporte également à une méthode de lutte contre les différentes formes d'accoutumance aux drogues licites ou illicites.

WO 2007/096489 A1

« Nouvelles compositions pharmaceutiques destinées à optimiser des traitements de substitution et élargir la pharmacopée au traitement global des addictions »

5 L'invention concerne le domaine des nécessités de la vie et, plus particulièrement le domaine de la thérapeutique.

Elle se rapporte plus particulièrement à des compositions pharmaceutiques destinées à aider au retour à l'abstinence, d'une
10 manière puissante, les habitués des drogues provoquant de l'accoutumance et, ainsi, de les amener à retrouver une activité sociale et/ou professionnelle normale.

L'addiction (ou dépendance) peut être définie comme un
15 trouble comportemental, caractérisé par une recherche compulsive du produit qui cause cette dépendance et ce, en dépit des conséquences néfastes pour la santé, la vie familiale, professionnelle, etc... dont est parfaitement consciente la personne dépendante.

20 Cette perte de contrôle comportemental apparaît à la suite de consommations répétitives, mais dans le cas de l'héroïne et des opiacées, le passage de l'abus de ces substances à l'addiction peut être très bref. Ceci est fonction d'un certain nombre de paramètres génétiques et environnementaux propres à chaque individu.

25 Cette dépendance est due à la stimulation excessive et répétée des récepteurs opioïdes, en particulier de type mu (Matthes et al. Nature, 1996,383,819-823), plus particulièrement dans les structures cérébrales formant le système limbique (aire tegmentale ventrale, noyau
30 accumbens, amygdale, cortex préfrontal, etc...). Il s'ensuit progressivement des changements du fonctionnement des neurones qui entretiennent cet état de dépendance et, surtout, provoquent une rémanence très puissante et temporellement très longue, des effets de la substance.

35 Ceux-ci se caractérisent par des effets de sédation, d'euphorie, de réduction des tensions intérieures du consommateur. De plus, il existe un effet de plaisir « orgasmique », dénommé « rush », qui suit

par exemple l'injection d'héroïne. L'effet de cette substance et des opioïdes, ou autres drogues très addictives, telle que la cocaïne, entraîne, en retour, une exaltation des systèmes de contrôles neuronaux produisant un effet inverse c'est à dire : l'anxiété, la dysphorie, etc.. Cet effet inverse apparaît, en particulier lors de l'arrêt de la consommation de la drogue : c'est le « syndrome de sevrage », très douloureux et, dans la plupart des cas, de courte durée, donnant lieu à des rechutes répétitives.

L'une des manières de diminuer ces états très douloureux qui « attachent » la personne dépendante à sa drogue, est de rechercher à stabiliser le patient en évitant les états extatiques de « rush », et en traitant l'origine des troubles majeurs du comportement qui ont conduit à l'addiction.

Les succès les plus spectaculaires ont été obtenus en substituant l'héroïne, ou d'autres opioïdes addictifs, par des substances également capables de stimuler les récepteurs opioïdes, mais de manière moins puissante, et ce pour différentes raisons. Pour certains d'entre eux, il s'agit d'un problème de pharmacocinétique qui conduit à une imprégnation lente et longue du cerveau par cette substance opioïde. De ce fait, les récepteurs ne sont jamais stimulés puissamment, comme ils le sont par l'héroïne, mais ils le sont suffisamment pour que le patient ne souffre pas d'un état de manque et d'un besoin incontrôlable de se fournir la « substance » (craving). C'est le cas de la méthadone, agoniste complet (full), utilisé en traitement de substitution à l'héroïne dès 1964 aux USA, et approuvé par la FDA en 1973. Une autre substance de plus en plus utilisée est la buprénorphine, qui est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes mu avec une longue durée d'action. De ce fait, la buprénorphine est incapable, même à hautes doses, de conduire au « rush » exposé précédemment.

Ces traitements de substitution donnent des résultats remarquables, mais souffrent d'un défaut majeur. Ils ne conduisent qu'à une réduction souvent relative du comportement addictif. Les thérapeutiques de substitution ont permis la prise en compte et la considération par le monde médical du traitement pharmacologique de la dépendance à l'héroïne. Leur apport est incontestable en France comme dans le monde.

Ces moyens thérapeutiques et le développement des neurosciences ont amplifiés nos connaissances dans le champ plus large des addictions.

Pour autant, les troubles persistants qui surviennent au long d'un traitement de substitution chez des centaines de milliers de patients, nous signalent la limite de leur efficacité. S'il est relativement facile de devenir
5 abstinent d'une drogue, le rester est plus difficile.

Le développement de la recherche dans ces domaines ne nous a pas fourni, à ce jour, d'indication précise sur des traitements transposables aux autres produits capables de produire une addiction. Nous savons
10 néanmoins que tous ces produits agissent sur 3 systèmes fondamentaux (opioïde, GABAergique et dopaminergique) et qu'ils produisent tous, in fine, une augmentation de la transmission dopaminergique.

Dans cette demande de brevet nous avançons sur
15 l'innovation suivante : l'intérêt d'instaurer simultanément deux molécules prodopaminergiques directes et indirectes chez des patients dépendants. Cette régulation spécifique permettra un retour progressif vers une situation neuronale plus proche de la stabilité, aidant au rétablissement des systèmes qui avaient été dérégulés par la prise répétée de composés
20 pendant la période d'addiction. Cela vaudrait pour les traitements substitutifs aux opiacés, mais également pour les compléments GABAergiques.

L'invention, objet de la présente demande de brevet, réside
25 dans le fait que, contre toute attente, le traitement des personnes dépendantes à l'héroïne et aux opioïdes, mais également, à un moindre degré, aux psycho-stimulants (cocaïne par exemple), par la combinaison d'un ligand des récepteurs dopaminergiques avec une action prodopaminergique (appelé par la suite prodopaminergique direct), en
30 particulier du type D2 et/ou D3, et d'un deuxième composé que l'on peut qualifier de pro-dopaminergique, n'agissant pas directement sur les récepteurs dopaminergiques mais modulant la libération de dopamine de façon indirecte (GABAérgique, opioïde – dont méthadone, buprénorphine, LAM (Levo-alpha acétylméthadol) ou toutes les autres substances

revendiquées pour posséder cette propriété agissant sur les récepteurs opioïdes ...) (appelé par la suite pro-dopaminergique indirect), amène à une amélioration rapide de l'état de tension psychique intérieure qui conduit à la recherche compulsive de la substance addictive.

5

Ainsi, l'association, lors de l'administration des deux substances (un pro-dopaminergique direct et un indirecte) est capable de produire un effet anti-addiction, du moins durant les premières semaines du traitement.

10

Sans que cette constatation ne soit entièrement expliquée, elle est le fruit d'études cliniques expérimentales.

15

L'amélioration de l'état physique des personnes dépendantes est telle qu'il permet d'établir très rapidement une recherche des causes profondes du comportement compulsif, caractéristique de l'addiction.

20

L'invention a donc spécifiquement pour objet une composition pharmaceutique contenant une combinaison de deux médicaments, de préférence sous forme de kit, destinée à être administrée, simultanément ou successivement, pour faciliter le sevrage, qui consiste en une association de deux agonistes : l'un pro-dopaminergique direct en particulier des récepteurs D1, D2 et D3, et l'autre un pro-dopaminergique indirect (capable de moduler la libération de dopamine), dont les produits de substitution aux opioïdes, sous la forme d'une composition pharmaceutique destinée à l'administration par voie orale parentérale ou transdermique, mais aussi de l'acide valproïque, dont l'action sur le système GABAergique module de manière indirecte les

30

L'agoniste dopaminergique est, de préférence, un agoniste du type D1, D2, ou D2/D3.

35

Parmi les agonistes dopaminergiques, les molécules les plus utilisées sont :

- L'amisulpride (dosage pro-dopaminergique),

- la Risperidone,
- l'olanzapine.

5 D'autres substances antagonistes des récepteurs dopaminergique, mais modulant la libération de dopamine, telles que le sulpiride, la métoclopramide ou bien encore l'halopéridol peuvent également être utilisées.

10 Le pro-dopaminergique indirect peut être défini comme une substance susceptible de se fixer, ou non, sur ou dans des récepteurs aux opioïdes, qui ne manifeste que faiblement une activité euphorisante et/ou qui ne manifeste qu'un effet limité d'accoutumance. On pourra citer, à cet égard, la méthadone, la buprénorphine, le produit dénommé LAM, la nalorphine, le naltrexate, le Levallorphan, et, d'une manière générale,
15 toute substance décrite comme possédant une telle propriété. Il peut également s'agir du cocaéthylène. Il peut s'agir aussi, dans l'agoniste indirect, d'une molécule comme l'acide valproïque ou la carbamazépine, agissant sur le système GABAergique.

20 L'invention réside donc dans le fait d'administrer une telle association soit simultanément sous la forme d'une composition pharmaceutique unique définie, soit sous la forme d'un kit contenant chacun desdits principes actifs sous une forme séparée qui pourra ainsi être administré à des posologies variables, ou à des rythmes différents ou
25 selon un ordre différent, ou sous des formes différentes.

On pourra donc ainsi administrer l'association des deux principes actifs sous deux formes pharmaceutiques identiques [comme des comprimés, des gélules, des dragées, des gouttes], ou sous des formes
30 différentes.

Les concentrations en principes actifs pourront également varier, passant d'un dosage fort à un dosage plus faible, en fonction des besoins thérapeutiques, de la poursuite du traitement et de la survenue
35 d'effets secondaires.

On connaît déjà l'utilisation de l'amisulpride ou de ses sels et, notamment, du S(-)amisulpride pour le traitement des symptômes

affectifs ou cognitifs de la schizophrénie, pour le traitement de l'autisme, ou le traitement des dyskinésies tardives provoquées par les neuroleptiques (PCT/EP99/05325). Le brevet PCT/EP99/05325 mentionne également que le S(-)amisulpride peut être utilisé contre « Drug
5 Addiction », sans autre précision.

L'amisulpride est un des nombreux représentants de la série des benzamides décrits dans le brevet US 4,401,822 comme substance anti-apomorphine. La synthèse de l'amisulpride sous forme
10 racémique ou énantiomériquement pure [S(-)] est décrite dans la demande PCT/EP99/05325, ainsi que celle de ses sels.

L'amisulpride est décrit en pharmacologie comme déplaçant le [³H] raclopride des récepteurs D2 limbiques. L'amisulpride, du fait de
15 son action centrale, peut être considéré comme un médicament antipsychotique chez des sujets atteints de schizophrénie, surtout en manifestant moins d'effets secondaires que les produits neuroleptiques anti-psychotiques connus, tels que le syndrome extrapyramidal, etc...

L'amisulpride est donc un médicament connu, jusqu'ici
20 utilisé dans d'autres indications neuro-psychiatriques.

L'effet des médicaments, objet de la présente association, se manifeste rapidement et déjà dans des études précliniques, un effet positif
25 est noté compte-tenu de l'effet d'imprégnation.

Les doses administrées dans le cadre des compositions pharmaceutiques selon l'invention seront variables en fonction de l'effet désiré, de l'ancienneté de la dépendance aux drogues addictives et de
30 l'intensité de l'action contre l'accoutumance désirée.

Les doses des pro-dopaminergiques directs pourront varier de 1 mg à 1 200 mg par prise unitaire. Les doses du composé pro-dopaminergique indirect varieront de 0,3 mg à 2000 mg par prise unitaire.
35

Dans une forme d'exécution préférée de l'invention, la combinaison sera formée de comprimés de composé prodopaminergique direct, telle que l'amisulpride, contenant de 50 mg à 500.mg de principe

actif, et de comprimés de substance prodopaminergique indirecte comme la buprénorphine, à la dose de 0, 2mg à 30 mg par prise unitaire.

Une autre forme d'exécution particulièrement utile sera la présentation sous forme d'un kit contenant par exemple deux flacons d'une préparation solide ou liquide, l'un des flacons contenant une solution de substance prodopaminergique directe, l'autre flacon contenant une solution ou une suspension de substance prodopaminergique indirecte, comme par exemple un sirop ou une suspension aqueuse de méthadone.

Dans un autre mode de réalisation de la combinaison selon l'invention, on pourra réaliser des formes combinées, notamment des formes sèches contenant les deux principes actifs et réalisant ainsi une administration simultanée. On peut ainsi envisager des comprimés bi-couche ou des dragées à double noyau contenant, dans une des parties de la forme pharmaceutique, la substance prodopaminergique directe et, dans l'autre partie, la substance prodopaminergique indirecte. Des comprimés à barre de cassure sont également une forme d'administration aisée.

Des formes injectables peuvent être également réalisées. Elles permettent l'administration simultanée des deux principes actifs de la combinaison. Elles se justifient en particulier pour la réalisation de formes dépôt à action prolongée. Des formes transdermiques peuvent également être envisagées avec un effet prolongé.

Il est également possible de réaliser des associations fixes contenant des doses déterminées de chacun des principes actifs soit sous forme libre, soit sous forme combinée physiquement, soit sous forme combinée chimiquement, comme par exemple un sel double avec un acide polycarboxylique, ou avec une résine acide. Ces associations fixes sont cependant d'une utilisation moins facile, car elle ne permettent pas de moduler la posologie. Elles sont cependant utiles, notamment en début de traitement, pour déterminer la sensibilité du patient, surveiller l'absence d'effets secondaires ou l'apparition plus ou moins rapide du bénéfice de l'effet du traitement.

Le schéma posologique habituel consiste, en général, à utiliser des doses faibles de médicament prodopaminergique, puis d'augmenter progressivement les doses pour obtenir un effet « en plateau ».

5

Dans le cas de l'amisulpride, la posologie journalière variera de 50 à 500 mg, et par prise de 50 à 400 mg.

10 Dans le cas de la Risperidone, la posologie variera de 1 à 4 mg par jour.

15 L'administration de produits prodopaminergiques indirects, et notamment de méthadone, variera de 5 à 120 mg par prise. Les doses de buprénorphine, de sulfate de morphine ou de nalorphine seront d'un ordre de grandeur équivalent.

20 L'ordre d'administration des deux composants de l'association selon l'invention n'est pas déterminant et peut être modulé selon les besoins de la thérapeutique. Il paraîtrait préférable d'assurer l'administration en premier lieu de la substance prodopaminergique indirecte, puis du produit prodopaminergique directe. Il est possible, au contraire, d'administrer en premier lieu le produit prodopaminergique direct suivi ensuite de l'administration du produit prodopaminergique indirect. De toutes façons, il est plus commode que l'administration des
25 deux principes actifs soit simultanée.

30 L'invention a encore pour objet une composition pharmaceutique constituée d'une association d'un prodopaminergique directe ou d'un de ses sels, et de buprénorphine, contenant par exemple de 50 à 500 mg d'amisulpride et de 0,2 à 30 mg de buprénorphine dans un excipient ou un véhicule inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable, en modulant la posologie, en premier lieu en croissant puis lorsque l'effet seuil est atteint, on diminue la posologie de l'un et/ou l'autre des prodopaminergiques.

35

Un autre objet de l'invention réside dans la production d'un kit renfermant un premier dosage pharmaceutiquement approprié de substance dopaminergique direct sous forme de base ou sous forme de

sel, sous forme racémique ou sous forme d'enantiomère, à la dose de 100 à 400 mg et un second dosage pharmaceutiquement approprié de méthadone renfermant de 5 à 60 mg de méthadone par prise unitaire.

5 L'invention concerne également un médicament anti-addiction constitué par l'association du sulpiride sous forme racémique ou optiquement active, libre ou salifié par un acide minéral ou organique, et de buprenorphine.

10 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les compositions pharmaceutiques peuvent contenir en outre un neurolytique.

15 La combinaison selon l'invention est destinée à être administrée à raison de une à deux fois par jour, exceptionnellement trois fois par jour, pour assurer une imprégnation constante du sujet en médicament.

20 Les essais pharmacologiques et cliniques, dont le détail figure en annexe, montrent l'efficacité de la combinaison selon l'invention.

L'invention concerne encore une méthode pour lutter contre les différentes formes d'accoutumance aux drogues licites ou illicites qui consiste à administrer aux sujets présentant des phénomènes
25 d'accoutumance aux drogues licites ou illicites une quantité suffisante et efficace d'une association d'un agoniste dopaminergique direct et d'un prodopaminergique indirect simultanément, sous une forme pharmaceutique unique ou séparée, ou bien en discontinu, en administrant d'abord le composé prodopaminergique indirect, sous une
30 forme pharmaceutique déterminée, puis l'agoniste dopaminergique direct sous une autre forme pharmaceutique, par exemple sous forme de Kit.

La méthode décrite ci-dessus convient tout particulièrement pour lutter contre l'accoutumance aux drogues opiacées, comme par
35 exemple l'héroïne. Elle trouve également son emploi dans la lutte contre l'usage ou l'abus de principes actifs qui entraînent de l'accoutumance, comme, par exemple, l'amphétamine et ses dérivés, l'alcool, la cocaïne, le cannabis, et la MDMA.

PARTIE EXPERIMENTALE

Objectifs spécifiques de l'étude :

1. Démontrer que l'utilisation de l'association de l'amisulpride à faible dose (action pro-dopaminergique directe) et de la buprénorphine (action pro-dopaminergique indirecte) permet de réduire la sensibilisation comportementale à la morphine suite à une administration chronique.
2. Démontrer l'intérêt de l'utilisation d'un composé pro-dopaminergique indirect sous une formulation permettant une libération lente.

1. Les opiacés et le système opioïde

1.1 Les récepteurs opioïdes

L'activation des récepteurs opioïdes permet d'obtenir un grand nombre de réponses physiologiques et pharmacologiques. En effet, le système opioïde intervient notamment dans la modulation du stress, de la douleur, de l'humeur, de la fonction cardiovasculaire, et de la prise alimentaire (Vaccarino et al., 2000).

L'utilisation de ligands radiomarqués à forte activité spécifique a permis la découverte dans le système nerveux central des mammifères, de récepteurs stéréospécifiques, saturables et de haute affinité. Ces sites de liaison membranaires spécifiques pour les opiacés exogènes ont été mis en évidence par trois équipes (Simon et al., 1973 ; Terenius, 1973 ; Pert et Snyder, 1973). Plus récemment, les récepteurs ont été clonés et sont définis comme étant de trois types : δ , μ , et κ (Kieffer et al., 1992 ; Chen et al., 1993 ; Yasuda et al., 1993). D'après leur séquence, il apparaît clairement que les récepteurs opioïdes appartiennent à la grande famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires liant les protéines G hétérotrimériques (Dohlman et al., 1987). Ces récepteurs ont une homologie de séquence de 60% chez l'homme, les séquences les plus conservées étant les domaines transmembranaires et les boucles intracellulaires. De plus, ils sont distribués de manière différente au niveau du système nerveux central. Les récepteurs opioïdes μ sont

largement présents dans l'ensemble du système nerveux central, avec des concentrations très fortes dans certaines régions comme les ganglions de la base, les structures limbiques, les noyaux thalamiques et des régions importantes pour la nociception. Les récepteurs delta et kappa ont une distribution plus réduite, ils sont surtout présents au niveau du striatum ventral et dorsal pour les premiers, et du striatum dorsal et de l'aire préoptique pour les seconds (Mansour et al., 1988).

Les cascades de transduction du signal associées aux récepteurs opioïdes ont été largement étudiées dans différents tissus, types cellulaires ou préparations de neurones. Il a été montré que ces trois récepteurs sont couplés aux protéines Gi/Go qui modulent de nombreux effecteurs. En effet, les récepteurs opioïdes inhibent l'activité adénylate cyclase (Sharma et al., 1977), entraînant ainsi une diminution du taux d'AMPc intracellulaire, diminuent la conductance calcique (Hescheler et al., 1987 ; Surprenant et al., 1990), stimulent les canaux potassiques (North et al., 1987) et augmentent le taux de calcium intracellulaire (Jin et al., 1992). Plus récemment, il a été montré que ces récepteurs étaient capables de générer des signaux mitogènes en activant la voie des MAP-kinases (Fukada et al., 1996).

1.2 Les peptides opioïdes endogènes

Les ligands endogènes des récepteurs opioïdes sont les endomorphines (Hughes et al., 1975). Ce sont des neuropeptides libérés dans l'espace synaptique, à partir de grandes vésicules à coeur dense, en conséquence de la stimulation de neurones où ils coexistent avec d'autres neurotransmetteurs. Les endomorphines dérivent de précurseurs distincts et sont présentes de manière hétérogène dans les différentes populations de neurones du système nerveux central. La proopiomélanocortine (ou POMC) donne naissance à la β -endorphine et aux peptides apparentés, la pro-enképhaline A est à l'origine des enképhalines (Met- et Leu-enképhaline) et de peptides voisins et la prodynorphine donne naissance aux néo-endorphines et à la dynorphine (Akil et al., 1998).

1.3 Les enzymes de dégradation des enképhalines et les inhibiteurs synthétiques de ces enzymes

5

Les enképhalines ont une durée de vie très courte après leur libération (inférieure à la minute). Cette brièveté n'est pas due, comme pour la plupart des neuromédiateurs classiques, à un système de recapture mais à leur dégradation enzymatique. La Met-enképhaline (Try-Gly-Gly-Phe-Met) et la Leu-enképhaline (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) sont
10 rapidement hydrolysées par clivage de la liaison Gly-Phe par une peptidase initialement appelée enképhalinase, qui a été depuis démontrée identique à l'endopeptidase neutre (NEP), et au niveau de la liaison Tyr-Gly par l'aminopeptidase N (APN) (Roques, 1986). Ces deux enzymes appartiennent au même groupe des métallopeptidases à zinc.

15 De nombreux inhibiteurs de ces enzymes ont été synthétisés afin d'augmenter la durée de vie des enképhalines, et donc de prolonger leurs effets (Roques, 1993). Cependant, afin de protéger complètement les peptides opioïdes endogènes de la dégradation enzymatique, il est nécessaire d'inhiber aussi bien la NEP que l'APN (Bourgoin et al., 1986).

Plusieurs séries d'inhibiteurs mixtes des enképhalines ont été développées (Roques, 1986),
20 dont le RB101, molécule capable de traverser la barrière hématoencéphalique (Fournié-Zaluski et al., 1992), mais douée d'une faible biodisponibilité orale.

Les inhibiteurs du catabolisme des enképhalines augmentent la concentration extracellulaire des enképhalines sans affecter leur libération (Daugé et al., 1996; Bourgoin et al., 1986 ; Waksman et al., 1985). L'avantage de ces molécules est que, même à des
25 doses très fortes, elles n'induisent jamais de réponses pharmacologiques aussi puissantes que la morphine (Ruiz-Gayo et al., 1992 ; Abbadie et al., 1994), et sont donc dénuées des effets secondaires classiques des opiacés (constipation, sécheresse buccale, démangeaisons, règles irrégulières, et à un niveau plus grave, troubles gastro-intestinaux et dépression respiratoire).

30

1.4 Les opiacés

Le ligand exogène des récepteurs opioïdes le plus anciennement connu et utilisé en médecine est la morphine, un alcaloïde dérivé du pavot indien.

5

D'autres substances ont les mêmes caractéristiques pharmacologiques que la morphine.

L'héroïne (diacéylmorphine, diamorphine) qui est métabolisée en morphine, fut introduite en médecine en 1898 dans le traitement de la tuberculose. De nos jours, cette substance est très prisée par les toxicomanes, du fait de sa pénétration rapide dans le cerveau où elle

10

génère une réponse dite orgasmique, le « high ».

D'autres agonistes opiacés sont, aujourd'hui, utilisés dans des traitements de substitution, c'est le cas de la méthadone et de la buprénorphine. La méthadone est un opiacé de synthèse et, comme la morphine, est un agoniste préférentiel des récepteurs μ .

15

D'autres opioïdes de synthèse tels que le DAMGO, le DPDPE sont classiquement utilisés comme ligands sélectifs, respectivement des récepteurs μ et δ en pharmacologie expérimentale. (Handa et al., 1981 ; Mosberg et al., 1983).

Une autre classe de ligands exogènes des récepteurs opioïdes existe : les antagonistes opioïdes. On peut citer entre autres, la naloxone qui est utilisée en thérapeutique dans le traitement de l'intoxication aiguë aux opiacés. Cette molécule se lie avec la même affinité aux deux récepteurs μ et δ . Un autre antagoniste connu est le naltrindole, il se fixe avec une très forte affinité sur les récepteurs δ (Fang et al., 1994). Il est largement utilisé en pharmacologie expérimentale.

20
25

2. L'addiction

2.1 Introduction : la dépendance ou addiction

D'après la définition de l'OMS, la dépendance/addiction est un syndrome où la consommation d'un produit devient une exigence supérieure à celle d'autres comportements auparavant d'importance maximale. La dépendance s'installe avec la

30

répétition des prises de drogues et se caractérise par un besoin impérieux de la drogue qui conduit à sa recherche compulsive. La dépendance a deux facettes : physique et psychique. La composante physique impose au toxicomane de consommer de la drogue sous peine de ressentir des douleurs spécifiques du syndrome de manque (qui, sauf cas exceptionnel, n'est pas mortel malgré la force des douleurs ressenties). Elle peut disparaître après quelques jours.

La composante psychique est l'envie du toxicomane de recommencer, elle est associée à une forte stimulation de l'encéphale par le système de renforcement/récompense et est la cause de nombreuses rechutes dans la toxicomanie. Elle peut durer plusieurs années.

2.2 Dépendance et tolérance aux opiacés

La tolérance est le processus d'adaptation d'un organisme à une substance, qui se traduit par l'affaiblissement progressif des effets de celle-ci, et entraîne la nécessité d'augmenter la dose pour obtenir les mêmes effets. Chez l'animal, la tolérance entraîne une diminution des effets comportementaux induits par la drogue suite à son administration répétée.

L'activation chronique du système opioïde par des ligands exogènes tels que la morphine conduit à la mise en place d'une dépendance caractérisée par la recherche compulsive de drogue. Chez l'animal, notamment chez le rat, de nombreux modèles expérimentaux ont permis de mettre en évidence les effets comportementaux des opiacés. Des techniques, telles que l'auto-administration ou la préférence de place conditionnée, ont démontré les effets renforçants de l'héroïne et de la morphine (Mc Bride et al., 1999), effets qui semblent être principalement médiés par les récepteurs opioïdes μ (Matthes et al., 1996).

2.3 Sevrage

L'interruption brutale de la consommation de drogues se manifeste, chez les toxicomanes, par des symptômes physiques et psychiques. Le sevrage aux opiacés se manifeste entre autres par de l'hypertension et des crampes abdominales, mais aussi par de l'anhédonie et de la dysphorie.

Chez l'animal, le sevrage aux opiacés peut être provoqué par l'administration d'un antagoniste opioïde, la naloxone. Plusieurs modifications comportementales sont alors

observées chez des rats morphino-dépendants : augmentation des toilettages, de la mastication, du clignement des yeux, mais aussi diarrhée ou encore perte de poids.

2.4 Théorie de l'addiction (Robinson et Berridge)

5

Plusieurs théories sur les addictions ont été postulées. L'une d'elle émet l'hypothèse d'une dissociation entre le système sous-tendant le plaisir et celui responsable du désir. Ainsi, le premier amène le **plaisir** hédonique suite à une récompense et serait sous-tendu par le **système opioïde**. Le second intervient dans la motivation et la recherche de récompenses (désir), et mettrait en jeu les **neurones dopaminergiques** mésolimbiques. L'augmentation des comportements compulsifs serait due à une sensibilisation de ces derniers (théorie de Robinson et Berridge; voir Robinson et Berridge, 2001).

Le système dopaminergique est sous l'influence de nombreux transmetteurs, inhibiteurs ou activateurs. Il a également été montré que de nombreux systèmes catécholaminergique, sérotoninergique, glutamatergique, GABAergique, cholinergique et peptidergique, subissent des modifications importantes dans la dépendance opiacée (Nieto et al., 2002; Ammon-Treiber et al., 2005).

20

Par ailleurs le système opioïde endogène joue un rôle important dans les conduites addictives. Ainsi de nombreuses études ont montré que des souris génétiquement modifiées, n'exprimant plus le gène codant pour le récepteur opioïde de type mu, ne développent plus de dépendances non seulement aux opiacés, mais également à l'alcool, cannabinoïdes, et cocaïne (Becker et al., 2002; Matthes et al., 1996). D'autre part, il a été observé chez des souris n'exprimant plus le gène codant pour le récepteur dopaminergique D2, qui sont des souris incapables de développer une appétence pour la morphine (Maldonado et al., 1997), expriment un taux très élevé de pré-proenképhaline, précurseur des enképhalines (peptides opioïdes endogènes) (Baik et al., 1995).

30

3 Système dopaminergique et amisulpride

3.1 Le système dopaminergique

5

La dopamine agit sur deux classes de récepteurs : “D1-like” et “D2-like”. Les récepteurs D1-like (D1 et D5) sont couplés via Gs à l’adénylate cyclase et permettent la production d’AMPc qui déclenche de nombreuses réponses métaboliques dépendantes de la protéine kinase A. Les récepteurs D2-like (D2, D3 et D4) sont couplés à Gi/o et inhibent la synthèse
10 d’AMPc ce qui facilite en particulier l’ouverture de canaux K⁺ hyperpolarisants.

15

Les neurones dopaminergiques sont organisés en groupes cellulaires, ils sont très ramifiés et innervent plusieurs structures du cerveau. Les deux principaux groupes dopaminergiques situés à la jonction du mésencéphale et du diencéphale sont le système nigro-striatal (désigné par A8 et A9) et le système mésocorticolimbique (groupe A10).

20

Les neurones A8 et A9 prennent naissance dans la substance noire (partie ventro-latérale du mésencéphale) et projettent sur le striatum. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation des fonctions motrices. La dégénérescence de ces neurones nigro-striataux est responsable de la maladie de Parkinson (German et al., 1989).

25

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques A10 (DA-A10) sont situés dans l’Aire Tegmentale Ventrale (ATV) (Oades et al., 1987). Ils projettent sur l’ensemble des structures du système limbique: le noyau accumbens, les tubercules olfactifs, l’amygdale, le septum, l’hippocampe et le cortex frontal. Ils échangent directement ou indirectement des informations de tout l’organisme, mais tout particulièrement avec l’amygdale dont on connaît le rôle dans la perception émotionnelle et avec l’hippocampe qui mémorise les sensations issues de l’activation de cette voie dopaminergique. En simplifiant à l’extrême, on pourrait dire qu’ils ont un rôle de chef d’orchestre dans le concert cérébral, en particulier en ce qui concerne l’humeur, la valeur hédonique des stimuli (plaisir), l’éveil, l’attention, l’activité cognitive et la mémoire. Les manifestations productives de la
30 schizophrénie, les épisodes maniaques, les bouffées délirantes, l’hyperkinésie chez l’enfant semblent associés à l’hyperactivité de ces neurones. A l’opposé, les manifestations déficitaires de la schizophrénie (anhédonie, retrait), certains états dépressifs correspondraient à leur hypoactivité. Toute augmentation de l’activité des neurones

dopaminergiques A10, en particulier dans région du noyau accumbens, est associée à des sensations de plaisir.

Il est possible de détruire spécifiquement les neurones dopaminergiques A10 par l'injection intracérébrale d'une neurotoxine la 6-hydroxydopamine. L'injection de ce produit dans la région des corps cellulaires (dans l'aire tégmentale ventrale), ou dans les régions où ils projettent (noyau accumbens) détruit de façon irréversible ces neurones. Il a été montré qu'une telle lésion des neurones dopamine A10 produit un état d'anhédonie intense. Par ailleurs les effets psychostimulants de la cocaïne, de l'amphétamine et de la nicotine ne sont plus présents et la préférence de place produite par ces drogues est abolie (disparition des effets appétitifs) chez le rongeur. Enfin, les animaux dont les neurones à dopamine de l'aire A10 ont été détruits ne s'auto-administrent plus ces drogues (disparition des effets renforçants). Plus spécifiquement, il a été montré que ce sont les terminaisons dopaminergiques du noyau accumbens où est libérée la dopamine qui sont impliquées dans ces effets appétitifs et renforçants (Fibiger et al., 1987; Zito et al., 1985; Shimura et al., 2002).

Contrairement à ce qu'on vient de voir, la lésion spécifique des neurones à noradrénaline ou à sérotonine n'atténue pas le pouvoir addictif de ces substances (Fletcher et al., 1999).

Les neurones à dopamine sont principalement rassemblés dans deux noyaux mésencéphaliques. L'un est le tegmentum ou aire tégmentale ventrale (ATV, ou aire mésencéphalique A10) dont les projections axonales innervent le cortex (surtout dans sa partie antérieure), le système limbique (surtout le septum et l'amygdale) et des noyaux de la base (putamen et noyau accumbens). L'essentiel de ces fibres passent par le faisceau médian télencéphalique (FMT) et sont impliqués dans le traitement d'informations d'ordre cognitivo-affectif.

En fait, ce câblage neuronal appartient au système de récompense/renforcement qui produit une très forte stimulation cérébrale afin de faire éprouver du plaisir (action hédonique) lors de comportements essentiels à la survie de l'espèce ou de l'individu. C'est ce circuit de motivation qui est détourné par les drogues. Ainsi, celles-ci, en produisant du plaisir, motivent l'individu vers un comportement compulsif où l'usage de drogue remplace les comportements de survie.

L'autre noyau dopaminergique est la substance noire (locus niger ou substantia nigra ou aire mésencéphalique A9) émettant des axones vers le striatum (noyau caudé et putamen)

et participant au contrôle de la locomotion. Les drogues qui modifient le niveau de libération de dopamine dans le striatum, bouleversent la motricité.

3.2 Les mécanismes dopamine-dépendants

5

L'administration de morphine stimule l'activité des neurones dopaminergiques dans la substance noire et dans l'ATV, ce qui entraîne une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau caudé-putamen et dans le noyau accumbens (Matthews et German, 1984 ; Spanagel et al., 1990 ; Di Chiara et North, 1992).

10

Il est communément admis que cette augmentation est due à une action indirecte des opioïdes. En effet, l'activation des récepteurs μ présents à la surface des interneurons GABAergiques situés dans la substance noire réticulée et l'ATV entraînerait la levée de l'inhibition exercée par ces interneurons, sur les neurones dopaminergiques (Johnson et North, 1992 ; Bontempi et Sharp, 1997).

15

3.3 L'amisulpride, activité pro- ou anti-dopaminergique en fonction des dosages utilisés

20

L'amisulpride est une molécule chimiquement apparentée aux benzamides. Aux doses faibles, l'amisulpride a un effet antagoniste sur les récepteurs présynaptiques D2 et D3 (effet net : facilitation en augmentant la libération de dopamine) du cortex frontal. A l'opposé, l'amisulpride employé à des doses fortes inhibe les récepteurs D2 et D3 post-synaptiques (effet net : blocage) au niveau du système limbique. Il est de plus dépourvu d'effets extra-pyramidaux, puisque n'ayant qu'une faible activité au niveau du striatum (Perrault et al., 1996). Tous ces éléments font de cette molécule un anti-psychotique atypique, aujourd'hui utilisé dans le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

25

30

MATERIELS ET METHODES

1 Animaux et traitements

5 Les animaux utilisés dans cette étude sont des souris mâles de souche OF1 pesant environ 20 g au début des expériences (Charles River, France). Elles vivent dans un environnement dont le cycle lumineux journalier (7h30;19h30) est constant tout au long de l'année, et la température est maintenue aux environs de 22°C. Les souris ont un accès libre à l'eau et à la nourriture, et les expériences sont réalisées conformément aux règles internationales
10 d'éthique de l'expérimentation animale.

2. Méthodes

15 ***2.1 Mesure de l'activité locomotrice***

Les souris sont placées individuellement dans une cage en plastique (255 cm x 205 cm) isolée du bruit et sont exposées à une intensité lumineuse de 5 lux. Les déplacements des animaux sont captés par des cellules photoélectriques pendant 60 minutes et enregistrés par
20 un ordinateur. L'expérience débute tout de suite après l'injection du produit. Dans cette étude, le terme « activité locomotrice » ne prend en compte que les déplacements horizontaux des animaux.

2.2 Sensibilisation comportementale :

25 Plusieurs théories sur les addictions ont été postulées. L'une d'elle émet l'hypothèse d'une dissociation entre le système sous-tendant le plaisir et celui responsable du désir. Ainsi, le premier amène le plaisir suite à une récompense et serait sous-tendu par le système opioïde. Le second intervient dans la motivation et la recherche de récompenses (désir), et mettrait en jeu les neurones dopaminergiques mésolimbiques. L'augmentation des
30 comportements compulsifs serait due à une sensibilisation de ces derniers (théorie de Robinson et Berridge). L'activité locomotrice est influencée par une grande diversité de facteurs. Cependant, un certain nombre de ressemblances existe entre les effets stimulants

des drogues sur la locomotion et sur la motivation, suggérant que l'activation locomotrice observée à la suite d'une administration de drogue a une origine motivationnelle.

5 3. Analyse statistique

Une analyse de variance (ANOVA) à un facteur (traitement) est utilisée pour tous les tests comportementaux réalisés, suivie d'un test de Student-Newman-Keuls si $p < 0,05$ dans l'ANOVA. Dans tous les cas, la significativité est acceptée dès lors que $p < 0,05$.

10

15

20

25

30

RESULTATS

1. Détermination des doses d'amisulpride utilisées

5 Une molécule douée d'une activité antagoniste dopaminergique diminue l'activité locomotrice. C'est cette propriété qui est mise en jeu afin de déterminer à quelle dose l'amisulpride possède une activité antagoniste dopaminergique chez la souris (soit un effet sur les récepteurs post-synaptiques D2 et D3, et non sur les auto-récepteurs D2 et D3). Les doses testées sont : 0,5mg/kg, 2mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg et 50mg/kg.

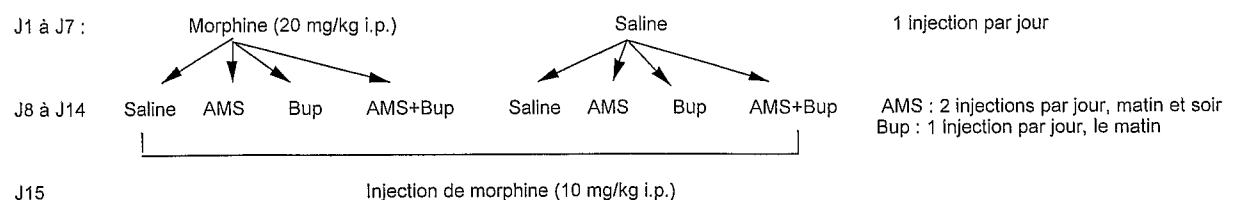
10

La diminution de l'activité locomotrice est significative à partir de 10 mg/kg . Par contre à faible dose (0,5mg/k) on observe une hyperactivité locomotrice. Cette dose entraînant des réponse pro-dopaminergique est donc choisie pour la suite des expériences.

15

2. Association amisulpride et buprénorphine : peut-on diminuer la sensibilisation comportementale suite à un prétraitement à la morphine

Le protocole expérimental utilisé peut se décrire de la façon suivante :



20

Dose d'amisulpride (AMS) : 0,5 mg/kg

Dose de buprénorphine (Bup) : 0,1 mg/kg

25 Les résultats obtenus montrent (voir graphique I):

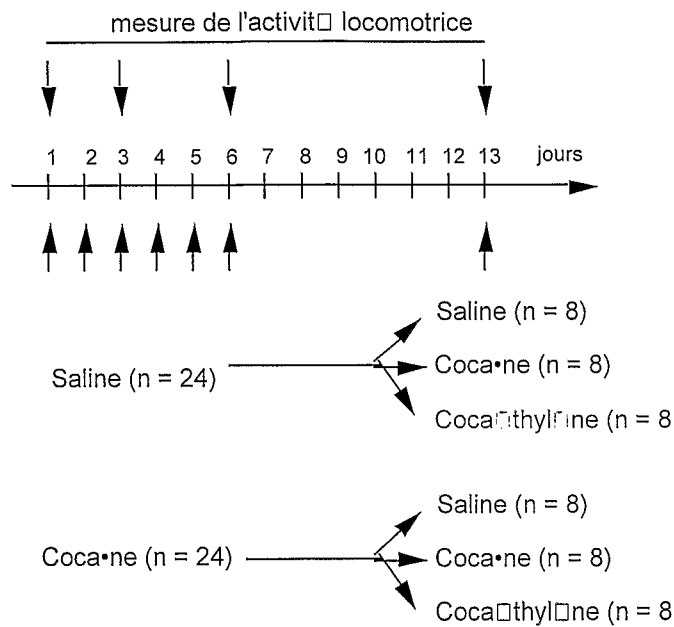
1. Les animaux traités chroniquement à la morphine de J1 à J7 montrent une sensibilisation comportementale à J15 par rapport aux animaux traités chroniquement avec du saline.
2. La mise en place d'un traitement entre J8 et J14 avec amisulpride ou buprénorphine administrés seuls, ne permet pas de réduire cette sensibilisation comportementale.
3. La mise en place d'un traitement entre J8 et J14 avec amisulpride + buprénorphine permet de réduire significativement ($p < 0.05$) la sensibilisation comportementale. Il est intéressant de remarquer qu'il n'y a plus de différence significative avec le groupe contrôle.

3. Démonstration de l'intérêt de l'utilisation d'un composé pro-dopaminergique sous une formulation permettant une libération lente :

L'administration répétée de cocaïne dans le sérum physiologique entraîne une sensibilisation comportementale qui apparaît très rapidement. Après une période de sevrage de plusieurs jours, suivie d'une nouvelle injection de cocaïne, le résultat indique que les animaux expriment toujours cette sensibilisation. C'est la raison qui a motivé l'intérêt pour des formes à biodisponibilité plus étalée de cocaïne, telle que le cocaéthylène. Cette propriété peut être exaltée par une mise en forme galénique appropriée.

Ainsi le cocaéthylène a été mis dans une solution huileuse, qui est décrite pour permettre une libération lente du produit.

Le protocole mis en œuvre pour être illustré de la façon suivante :



5

10 Les animaux sont traités pendant 6 jours avec la cocaïne (20 mg/kg i.p.). L'activité locomotrice des animaux est mesurée pendant 1h immédiatement après l'injection i.p. à J1, J3 et J6. Puis il y a sevrage des animaux pendant 6 jours avant de refaire une injection à J13 de saline, cocaïne (20 mg/kg i.p.) ou cocaéthylène (20 mg/kg i.p.) et de mesurer à nouveau l'activité locomotrice des animaux pendant 1h.

Il est intéressant de remarquer qu'aucune sensibilisation comportementale n'est observée après traitement chronique avec le cocaéthylène en émulsion, alors que la littérature la décrit lorsqu'elle est en solution dans du sérum physiologique (Prinssen et al., 1996). Ceci confirme bien qu'avec une cinétique adaptée on peut stimuler de façon efficace le système dopaminergique sans néanmoins le sensibiliser comme c'est le cas avec les modes d'administration permettant un effet de pic très important.

D'autre part, on a pu clairement montrer que des animaux préalablement traités avec de la cocaïne, qui expriment une sensibilisation comportementale lorsque l'on ré-injecte le produit, n'expriment pas du tout ce comportement lorsque l'on injecte le cocaéthylène en émulsion. Ce résultat semble donc indiquer que le cocaéthylène sous cette formulation pharmaceutique n'entraîne pas de comportement assimilable à de l'euphorie chez l'homme, tout en activant néanmoins le système dopaminergique, puisque qu'une augmentation de

l'activité locomotrice (sans sensibilisation) est observée après administration de cocaéthylène (**voir graphique II**).

Le graphique I montre les variations de l'activité locomotrices des animaux au Jour J15 après injection de morphine à la dose de 10 mg/kg. Les animaux reçoivent de J1 à J7 soit de la morphine, soit du serum physiologique, du Jour J8 à J14 soit du serum physiologique, soit de la buprénorphine, de l'amisulpride, de la buprénorphine et de l'amisulpride selon le schéma :

J1 à J7	Morphine	Saline
J8 à J14	+ - - -	+ Saline
	- - + -	- Buprénorphine
	- + - -	- Amisulpride
	- - - +	- Bup + AMS
J15	Morphine	

10

Le graphique II montre le niveau d'activité locomotrice globale mesurée pendant une heure. Les animaux ont été traités pendant 6 jours avec la cocaïne (20 mg/kg i.p.) ou du serum physiologique. Puis il y a eu sevrage des animaux pendant 6 jours avant de refaire une injection de cocaïne (20 mg/kg i.p.) de cocaéthylène (20 mg/kg i.p.) ou de serum physiologique. **p<0.01

15

Bibliographie

- 5 Abbadie C, Honore P, Fournie-Zaluski MC, Roques BP, Besson JM. **Effects of opioids and non-opioids on c-Fos-like immunoreactivity induced in rat lumbar spinal cord neurons by noxious heat stimulation.** Eur J Pharmacol. 1994 Jun 13;258(3):215-27.
- Akil H, Owens C, Gutstein H, Taylor L, Curran E, Watson S. **Endogenous opioids: overview and current issues.** Drug Alcohol Depend. 1998 Jun-Jul;51(1-2):127-40.
- 10 Ammon-Treiber S. and V. Holtt, **Morphine-induced changes of gene expression in the brain,** Addict Biol 2005, 10: 81-9
- Baik J.H., R. Picetti, A. Saiardi, G. Thiriet, A. Dierich, A. Depaulis, M. le Meur and E. Borrelli, **Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors,** Nature 1995, 377: 424-428
- 15 Becker A., G. Grecksch, J. Kraus, H.H. Loh, H. Schroeder and V. Holtt, **Rewarding effects of ethanol and cocaine in mu opioid receptor-deficient mice,** Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2002, 365: 296-302
- Bontempi B, Sharp FR. **Systemic morphine-induced Fos protein in the rat striatum and nucleus accumbens is regulated by mu opioid receptors in the substantia nigra and ventral tegmental area.**
- 20 J Neurosci. 1997 Nov 1;17(21):8596-612.
- Bourgoin S, Le Bars D, Artaud F, Clot AM, Bouboutou R, Fournie-Zaluski MC, Roques BP, Hamon M, Cesselin F. **Effects of ketorphan and other peptidase inhibitors on the in vitro and in vivo release of methionine-enkephalin-like material from the rat spinal cord.** J Pharmacol Exp Ther. 1986 Jul;238(1):360-6.
- 25 Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. **Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain.** Mol Pharmacol. 1993 Jul;44(1):8-12.
- Dauge V, Mauborgne A, Cesselin F, Fournie-Zaluski MC, Roques BP. **The dual peptidase inhibitor RB101 induces a long-lasting increase in the extracellular level of Met-enkephalin-like material in the nucleus accumbens of freely moving rats.** J Neurochem. 1996 Sep;67(3):1301-8.
- 30 Di Chiara G, North RA. **Neurobiology of opiate abuse.** Trends Pharmacol Sci. 1992 May;13(5):185-93.
- Dohlman HG, Caron MG, Lefkowitz RJ. **A family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins.** Biochemistry. 1987 May 19;26(10):2657-64.
- Fang L, Knapp RJ, Horvath R, Matsunaga TO, Haaseth RC, Hraby VJ, Porreca F, Yamamura HI.
- 35 **Characterization of [3H]naltrindole binding to delta opioid receptors in mouse brain and mouse vas deferens: evidence for delta opioid receptor heterogeneity.** J Pharmacol Exp Ther. 1994 Feb;268(2):836-46.
- Fibiger H.C., F.G. LePiane, A. Jakubovic and A.G. Phillips, **The role of dopamine in intracranial self-stimulation of the ventral tegmental area,** J Neurosci 1987, 7: 3888-96
- 40 Fletcher P.J., K.M. Korth and J.W. Chambers, **Depletion of brain serotonin following intraraphe injections of 5,7-dihydroxytryptamine does not alter d-amphetamine self-administration across different schedule and access conditions,** Psychopharmacology (Berl) 1999, 146: 185-93

- Fournie-Zaluski MC, Coric P, Turcaud S, Lucas E, Noble F, Maldonado R, Roques BP. **"Mixed inhibitor-prodrug" as a new approach toward systemically active inhibitors of enkephalin-degrading enzymes.** J Med Chem. 1992 Jun 26;35(13):2473-81.
- 5 Fukuda K, Kato S, Morikawa H, Shoda T, Mori K. **Functional coupling of the delta-, mu-, and kappa-opioid receptors to mitogen-activated protein kinase and arachidonate release in Chinese hamster ovary cells.** J Neurochem. 1996 Sep;67(3):1309-16.
- German D.C., K. Manaye, W.K. Smith, D.J. Woodward and C.B. Saper, **Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: computer visualization,** Ann Neurol 1989, 26: 507-14
- 10 Handa BK, Land AC, Lord JA, Morgan BA, Rance MJ, Smith CF. **Analogues of beta-LPH61-64 possessing selective agonist activity at mu-opiate receptors.** Eur J Pharmacol. 1981 Apr 9;70(4):531-40.
- Hescheler J, Rosenthal W, Trautwein W, Schultz G. **The GTP-binding protein, Go, regulates neuronal calcium channels.** Nature. 1987 Jan 29-Feb 4;325(6103):445-7.
- 15 Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. **Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity.** Nature. 1975 Dec 18;258(5536):577-80.
- Jin W, Lee NM, Loh HH, Thayer SA. **Opioids mobilize calcium from inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive stores in NG108-15 cells.** J Neurosci. 1994 Apr;14(4):1920-9.
- 20 Johnson SW, North RA. **Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons.** J Neurosci. 1992 Feb;12(2):483-8.
- Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. **The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Dec 15;89(24):12048-52. Erratum in: Proc Natl Acad Sci U S A 1994 Feb 1;91(3):1193.
- 25 Maldonado R., A. Saiardi, O. Valverde, T.A. Samad, B.P. Roques and E. Borrelli, **Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors,** Nature 1997, 388: 586-9
- Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H, Watson SJ. **Anatomy of CNS opioid receptors.** Trends Neurosci. 1988 Jul;11(7):308-14.
- 30 Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Le Meur M, Dolle P, Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL. **Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene.** Nature. 1996 Oct 31;383(6603):819-23.
- Matthews RT, German DC. **Electrophysiological evidence for excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine.** Neuroscience. 1984 Mar;11(3):617-25.
- 35 McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. **Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies.** Behav Brain Res. 1999 Jun;101(2):129-52.
- 40 Mosberg HI, Hurst R, Hruby VJ, Gee K, Yamamura HI, Galligan JJ, Burks TF. **Bis-penicillamine enkephalins possess highly improved specificity toward delta opioid receptors.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1983 Oct;80(19):5871-4.
- Nieto M.I., O. Caamano, F. Fernandez, M. Gomez, J. Balzarini and E. De Clercq, **Synthesis, antiviral and cytostatic activities, of carbocyclic nucleosides incorporating a modified**

cyclopentane ring. IV. Adenosine and uridine analogues, Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2002, 21: 243-55

North RA, Williams JT, Surprenant A, Christie MJ. **Mu and delta receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels**. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 Aug;84(15):5487-91.

Oades R.D. and G.M. Halliday, **Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity**, Brain Res 1987, 434: 117-65

Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. **Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity**. J Pharmacol Exp Ther. 1997 Jan;280(1):73-82.

Pert CB, Snyder SH. **Opiate receptor: demonstration in nervous tissue**. Science. 1973 Mar 9;179(77):1011-4.

Prinssen E.P., M.S. Kleven and W. Koek, **Repeated administration of cocaethylene induces context-dependent sensitization to its locomotor effects**, Psychopharmacology (Berl) 1996, 124: 300-5

Robinson T.E. and K.C. Berridge, **Incentive-sensitization and addiction**, Addiction 2001, 96: 103-14

Roques BP, Fournie-Zaluski MC. **Enkephalin degrading enzyme inhibitors: a physiological way to new analgesics and psychoactive agents**. NIDA Res Monogr. 1986;70:128-54.

Roques BP. **Zinc metallopeptidases: active site structure and design of selective and mixed inhibitors: new approaches in the search for analgesics and anti-hypertensives**. Biochem Soc Trans. 1993 Aug;21 (Pt 3)(3):678-85.

Ruiz-Gayo M, Baamonde A, Turcaud S, Fournie-Zaluski MC, Roques BP. **In vivo occupation of mouse brain opioid receptors by endogenous enkephalins: blockade of enkephalin degrading enzymes by RB 101 inhibits [3H]diprenorphine binding**. Brain Res. 1992 Feb 7;571(2):306-12.

Sharma SK, Klee WA, Nirenberg M. **Opiate-dependent modulation of adenylate cyclase**. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 Aug;74(8):3365-9.

Shimura T., Y. Kamada and T. Yamamoto, **Ventral tegmental lesions reduce overconsumption of normally preferred taste fluid in rats**, Behav Brain Res 2002, 134: 123-30

Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. **Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate**. Proc Natl Acad Sci U S A. 1973 Jul;70(7):1947-9.

Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. **The effects of opioid peptides on dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study**. J Neurochem. 1990 Nov;55(5):1734-40.

Surprenant A, Shen KZ, North RA, Tatsumi H. **Inhibition of calcium currents by noradrenaline, somatostatin and opioids in guinea-pig submucosal neurones**. J Physiol. 1990 Dec;431:585-608.

Terenius L. **Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain**. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1973;33(5):377-84.

Vaccarino AL, Kastin AJ. **Endogenous opiates: 2000**. Peptides. 2001 Dec;22(12):2257-328.

Waksman G, Bouboutou R, Devin J, Bourgoin S, Cesselin F, Hamon M, Fournie-Zaluski MC, Roques B. **In vitro and in vivo effects of kelatorphan on enkephalin metabolism in rodent brain.** Eur J Pharmacol. 1985 Nov 5;117(2):233-43.

5 Yasuda K, Raynor K, Kong H, Breder CD, Takeda J, Reisine T, Bell GI. **Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jul 15;90(14):6736-40.

Zito K.A., G. Vickers and D.C. Roberts, **Disruption of cocaine and heroin self-administration following kainic acid lesions of the nucleus accumbens,** Pharmacol Biochem Behav 1985, 23: 1029-36

10

15

20

25

30

35

40

45

REVENDICATIONS

- 1- Nouvelles compositions pharmaceutiques, de préférence sous forme de Kit, contenant une combinaison de deux médicaments destinés à être utilisés simultanément ou successivement qui consiste en une association d'un composé agoniste des récepteurs dopaminergiques direct, partiel ou complet, à activité pro-dopaminergique et d'un produit prodopaminergique indirect, en mélange ou en association avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique approprié pour l'administration par voie orale, parentérale ou transdermique.
- 2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle le composé agoniste des récepteurs dopaminergiques direct, partiel ou complet, à activité pro-dopaminergique est un ligand des récepteurs D₁, D₂ et/ou D₃.
- 3- Composition pharmaceutique selon les revendications 1 ou la revendication 2 dans laquelle le composé agoniste des récepteurs dopaminergiques direct, à activité pro-dopaminergique est un ligand des récepteurs D₁, D₂ et D₃.
- 4- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle le composé agoniste des récepteurs dopaminergiques direct, à activité pro-dopaminergique est une molécule présentant en outre une composante sérotoninergique.
- 5- Composition pharmaceutique que selon l'une des revendications 1 à 4 dans laquelle le composé des récepteurs dopaminergiques direct, à activité pro-dopaminergique est choisi parmi l'Amisulpride, la Risperidone, le sulpiride, le metoclopramide, l'halopéridol et l'olanzapine.

6- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5 dans laquelle le composé agoniste des récepteurs dopaminergiques direct, à activité pro-dopaminergique est l'Amisulpride sous forme dédoublée et notamment le S(-) Amisulpride.

5

7- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle le produit prodopaminergique indirect est une substance, capable de se fixer sur des récepteurs aux opioïdes ou sur des systèmes capables d'exciter d'une manière indirecte le système dopaminergique.

10

8- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 et la revendication 7 dans laquelle le produit prodopaminergique indirect est choisi parmi la méthadone, la buprenorphine, le produit dénommé LAM, la nalorphine, le naltrexate, le cocaéthylène, l'acide valproïque, la carbamazepine et le levallorphan.

15

9- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 qui contient en outre un agent neuroleptique.

20

10-Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'association de produit prodopaminergique direct et de produit prodopaminergique indirect se présente sous la forme d'une composition pharmaceutique unique définie.

25

11-Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 9 dans laquelle l'association d'un prodopaminergique direct et de produit prodopaminergique indirect est présentée sous forme d'un Kit contenant chacun des principes actifs sous une forme séparée.

30

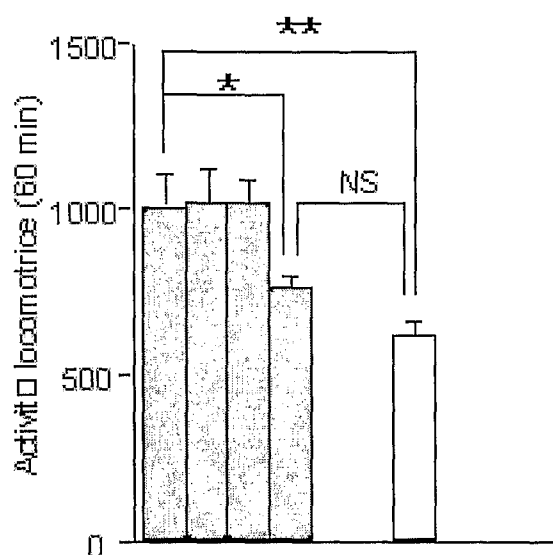
- 12-Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'association des deux principes actifs se présente sous deux formes pharmaceutiques identiques.
- 5 13-Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'association des deux principes actifs se présente sous deux formes pharmaceutiques différentes.
- 10 14-Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles les doses de substance prodopaminergique indirecte varient de 0,3 à 2.000 mg par prise unitaire.
- 15 15-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 14 dans lesquelles la dose d'Amisulpride racémique ou sous forme d'isomère S(-) par prise unitaire varie de 50 mg à 500 mg.
- 20 16-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 dans lesquelles les doses de substance prodopaminergique indirect varient de 0, 2 mg à 300 mg.
- 25 17-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 caractérisées en ce qu'elles sont formées de comprimés d'Amisulpride à la dose de 100 mg à 400 mg et de comprimés de substance prodopaminergique indirecte à la dose de 0, 2 à 200 mg par prise unitaire.
- 30 18-Composition pharmaceutiques selon la revendication 1 dans lesquelles les doses de substances prodopaminergiques destinées aux patients métaboliseurs rapides sont adaptées à leur vitesse de métabolisation propre.

- 19-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1
caractérisées en ce qu'elles sont présentées sous la forme d'un Kit
contenant deux flacons d'une préparation solide ou liquide de
substance prodopaminergique directe d'une part et d'une
5 préparation liquide de substance prodopaminergique indirecte
d'autre part.
- 20-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 constituées
d'une association d'Amisulpride ou d'un de ses sels, sous forme de
10 racémique ou énantiomériquement pure et de méthadone
caractérisées en ce qu'elles renferment de 50 à 500 mg
d'Amisulpride et de 5 mg à 200 mg de méthadone par prise unitaire.
- 21-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 présentées
15 sous la forme de Kit renfermant un premier dosage
pharmaceutiquement approprié d'Amisulpride sous forme de base ou
sous forme de sel, sous forme racémique ou sous forme
d'énantiomère, à la dose de 50 mg à 500 mg et un second dosage
pharmaceutiquement approprié de buprenorphine renfermant de 0.2
20 à 32 mg par prise unitaire.
- 22-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 constituées,
d'une association de Risperidone et d'un pro-dopaminergique
indirect caractérisées en ce qu'elles renferment de 1 à 4 mg de
25 Risperidone.
- 23-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 constituées
d'une association d'Amisulpride et de Buprenorphine, de Naltrexone
ou de Nalorphine, caractérisées en ce qu'elles contiennent de 50 à
30 500mg d'Amisulpride et de de 0, 2 à 32 mg de buprenorphine ou de
naltrexone ou de nalorphine par prise unitaire.

24-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 destinées à être administrées à raison d'une à trois fois par jour.

5 25-Utilisation d'une composition pharmaceutique renfermant une substance à activité pro-dopaminergique directe et une substance prodopaminergique indirecte en vue de la réalisation d'un médicament de préférence sous forme de Kit pour la prévention ou le traitement des différentes formes d'accoutumance aux drogues licites ou illicites.

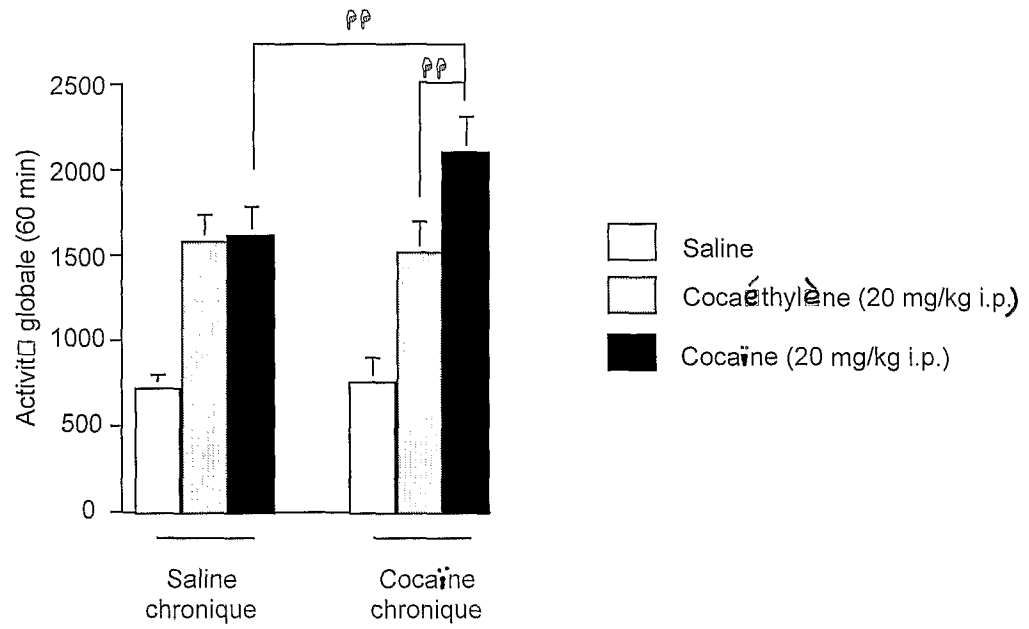
1/2

ANNEXES

Mesure de l'activité locomotrice des animaux à **J15** après injection de morphine (10 mg/kg) à tous les groupes.

GRAPHIQUE I

2/2

**GRAPHIQUE II**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/000372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/135 A61K31/19 A61K31/40 A61K31/485 A61P25/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/014786 A1 (SUN CHONGQING [US] ET AL) 20 January 2005 (2005-01-20) page 58; claims 6-35 -----	1-25
X	US 2005/171110 A1 (YU GUIXUE [US] ET AL) 4 August 2005 (2005-08-04) page 41; claims 25-55 -----	1-25
X	US 2005/080087 A1 (PENDRI ANNAPURNA [US] ET AL) 14 April 2005 (2005-04-14) page 38 - page 39; claims 6-37 -----	1-25
X	WO 2005/016286 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; ELLSWORTH BRUCE A [US]; SUN CHONGQING [U]) 24 February 2005 (2005-02-24) page 50 - page 51; claims 10-41 ----- -/--	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2006

Date of mailing of the international search report

03/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kling, Isabelle

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/000372

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/099671 A2 (FLAMEL TECH SA [FR]) 27 October 2005 (2005-10-27) page 16; claims 1,19 -----	1-25
X	WO 2004/100992 A2 (PFIZER PROD INC [US]; ROMANO STEVEN JOSEPH [US]) 25 November 2004 (2004-11-25) page 4 - page 19; claims 1,2 -----	1-25
X	US 2005/181071 A1 (BINDER MICHAEL R [US]) 18 August 2005 (2005-08-18) claims 1-3 -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2006/000372

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see extra sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box II.2

Contrary to the requirements of PCT Article 6, the present claims 1 to 25 cover compounds defined solely in terms of the function thereof, since a definition in terms of a “desired result” does not enable the scope of protection to be determined. The fact that any compound could be tested does not dispel this objection because, with the exception of the compounds described in the description, a person skilled in the art would have no way of knowing in advance whether any such compound is covered by the claim. An excessive number of trials would therefore be required to test each compound randomly. The failure to comply with the substantive requirements is such that it has been taken into consideration in the search based on claims 1 to 25 as well as for determining the scope thereof.

The search based on claims 1 to 25 was therefore restricted to the compounds described in the examples or explicitly mentioned, and in instances where the compounds have a significant common structural entity, to a generalisation of said common structure in so far as it can be derived from the application.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/000372

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005014786	A1	20-01-2005	NONE	
US 2005171110	A1	04-08-2005	AU 2004309368 A1 CA 2550375 A1 EP 1697371 A1 WO 2005063762 A1	14-07-2005 14-07-2005 06-09-2006 14-07-2005
US 2005080087	A1	14-04-2005	NONE	
WO 2005016286	A2	24-02-2005	EP 1653962 A2 US 2005054659 A1	10-05-2006 10-03-2005
WO 2005099671	A2	27-10-2005	NONE	
WO 2004100992	A2	25-11-2004	AU 2004237951 A1 BR PI0410271 A CA 2525366 A1 CN 1791430 A EP 1633400 A2 MX PA05012317 A	25-11-2004 16-05-2006 25-11-2004 21-06-2006 15-03-2006 30-01-2006
US 2005181071	A1	18-08-2005	NONE	

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K31/135 A61K31/19 A61K31/40 A61K31/485 A61P25/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2005/014786 A1 (SUN CHONGQING [US] ET AL) 20 janvier 2005 (2005-01-20) page 58; revendications 6-35 -----	1-25
X	US 2005/171110 A1 (YU GUIXUE [US] ET AL) 4 août 2005 (2005-08-04) page 41; revendications 25-55 -----	1-25
X	US 2005/080087 A1 (PENDRI ANAPURNA [US] ET AL) 14 avril 2005 (2005-04-14) page 38 - page 39; revendications 6-37 -----	1-25
X	WO 2005/016286 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; ELLSWORTH BRUCE A [US]; SUN CHONGQING [U]) 24 février 2005 (2005-02-24) page 50 - page 51; revendications 10-41 ----- -/--	1-25

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 octobre 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/11/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kling, Isabelle

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2005/099671 A2 (FLAMEL TECH SA [FR]) 27 octobre 2005 (2005-10-27) page 16; revendications 1,19 -----	1-25
X	WO 2004/100992 A2 (PFIZER PROD INC [US]; ROMANO STEVEN JOSEPH [US]) 25 novembre 2004 (2004-11-25) page 4 - page 19; revendications 1,2 -----	1-25
X	US 2005/181071 A1 (BINDER MICHAEL R [US]) 18 août 2005 (2005-08-18) revendications 1-3 -----	1-25

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2006/000372

Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} –
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☒ Les revendications n^{os} –
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210

3. ☐ Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre II.2

Revendications nos.: -

Les revendications 1 -25 présentes couvrent des composés définis seulement par leur fonction, contrairement aux exigences de l'article 6 PCT, car une définition du type "résultat recherché" ne permet pas de déterminer l'étendue de la protection. Le fait que chaque composé puisse être testé ne permet pas de surmonter cette objection, car l'homme du métier, à l'exception des composés décrits dans la description, ne sait pas de prime abord si un tel composé tombe sous la revendication. Un nombre excessif d'essais serait nécessaire afin de tester aléatoirement chaque composé. La non-conformité avec les exigences quant au fond est telle, qu'il en a été tenu compte pour effectuer la recherche portant sur les revendications 1 à 25 ainsi que pour déterminer l'étendue de celle-ci.

La recherche portant sur les revendications 1 à 25 a été par conséquent limitée aux composés décrits dans les exemples ou explicitement mentionnés et, lorsque les composés possèdent une entité structurelle commune significative, à une généralisation de cette structure commune pouvant être dérivée de la demande .

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000372

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2005014786 A1	20-01-2005	AUCUN	
US 2005171110 A1	04-08-2005	AU 2004309368 A1 CA 2550375 A1 EP 1697371 A1 WO 2005063762 A1	14-07-2005 14-07-2005 06-09-2006 14-07-2005
US 2005080087 A1	14-04-2005	AUCUN	
WO 2005016286 A2	24-02-2005	EP 1653962 A2 US 2005054659 A1	10-05-2006 10-03-2005
WO 2005099671 A2	27-10-2005	AUCUN	
WO 2004100992 A2	25-11-2004	AU 2004237951 A1 BR PI0410271 A CA 2525366 A1 CN 1791430 A EP 1633400 A2 MX PA05012317 A	25-11-2004 16-05-2006 25-11-2004 21-06-2006 15-03-2006 30-01-2006
US 2005181071 A1	18-08-2005	AUCUN	