

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 655 854

(21) N° d'enregistrement national :

89 16801

(51) Int Cl⁵ : A 61 K 45/06, 31/48, 31/52//(A 61 K 31/52, 31:48,
31:475)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 19.12.89.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 21.06.91 Bulletin 91/25.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : POISSONNET Claude Michèle — FR
et LEANDRI Richard — FR.

(72) Inventeur(s) : POISSONNET Claude Michèle et
LEANDRI Richard.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Cabinet Hirsch Conseil en Brevets
d'Invention.

(54) Médication nouvelle pour le traitement de surcharges lipidiques.

(57) La présente invention a pour objet un médicament
nouveau pour le traitement des surcharges lipidiques et
des infiltrats cellulo-lipodystrophiques.

Ce médicament est caractérisé en ce qu'il consiste en
une substance ayant une action antagoniste à la fois alpha-
1 et alpha-2 bloquante.

FR 2 655 854 - A1



MEDICATION NOUVELLE POUR LE TRAITEMENT
DE SURCHARGES LIPIDIQUES

La présente invention a pour objet une nouvelle application pharmacologique d'une substance connue pour une première application pharmacologique et se rapporte à l'utilisation 5 nouvelle de cette substance connue pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des surcharges lipidiques et des infiltrats cellulo-lipodystrophiques localisés. Elle a également pour emploi des compositions contenant ladite substance en association avec un inhibiteur alpha-adrénergique, 10 lesdites compositions donnant lieu à un effet synergique pour le traitement des surcharges lipidiques et des infiltrats cellulo-lipodystrophiques localisés. Elle concerne, en outre, une méthode nouvelle de traitement des surcharges lipidiques et infiltrats cellulo-lipodystrophiques localisés.

Les cellules adipeuses humaines possèdent deux types de 15 récepteurs noradrénergiques sur leurs membranes, alpha et béta, eux-mêmes divisés en plusieurs sous-types. Il est maintenant établi que les récepteurs alpha-2 et béta-1 sont plus spécifiquement impliqués dans la régulation du catabolisme 20 lipidique par l'intermédiaire du système adényl-cyclase. Ainsi, la stimulation des récepteurs béta-1 entraîne une augmentation du taux d'AMP cyclique et une élévation de la lipolyse, tandis que celle des récepteurs alpha-2 a des effets inverses. Il a, par ailleurs, été montré que les récepteurs 25 alpha-2 prédominent sur les adipocytes des régions fémorale et abdominale (régions qui résistent le plus à la déprivation calorique dans les deux sexes) et sont en quantité plus importante chez les femmes atteintes de lipodystrophie.

L'utilisation d'agonistes béta en clinique humaine 30 s'avère limitée en raison du retentissement majeur sur la

fonction cardiaque, à type d'hypertension artérielle et de tachycardie. En revanche, l'utilisation d'antagonistes alpha-2 permet une mobilisation lipidique accrue sans effets secondaires importants. Au niveau vasculaire, les substances alpha-5 bloquantes entraînent en outre une vaso-dilatation et diminuent les résistances périphériques tout en augmentant la capacité veineuse. Elles améliorent donc aussi la micro-circulation péri-adipocytaire qui est notablement altérée dans les zones cellulo-lipodystrophiques.

10 Il apparaît cependant que l'utilisation isolée d'un inhibiteur alpha-adrénergique à action alpha-2 bloquante, tels yohimbine, ou rauwolscine, pipéroxane, phentolamine, déhydro-ergotamine décrits dans la demande de brevet européen publiée sous le n° 0 120165, soit seuls, soit en combinaison, n'en-15 traîne pas de fonte graisseuse importante, tant locale que générale.

La présente invention a trait à l'application pharmaco-20 logique nouvelle d'une substance ayant une application alpha-adrénergique déjà connue, et à l'utilisation de cette subs-25 tance pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des surcharges lipidiques et des infiltrats cellulo-lipodystro-30 phiques qui, de façon surprenante, entraîne une importante fonte graisseuse tant locale que générale. Elle se rapporte en outre à une composition contenant ladite substance, en asso-35 ciation avec un inhibiteur alpha-adrénergique, présentant un effet de synergie tout à fait bénéfique tant vis-à-vis des surcharges lipidiques que des infiltrats cellulo-lipodystro-40 phiques. Elle concerne en outre une méthode de traitement des patients tout à fait originale aux fins d'obtenir les résul-45 tats surprenants précités.

En fait, le traitement selon l'invention ne donne pas lieu aux effets secondaires que l'on a constaté dans la plupart des traitements mis en oeuvre jusqu'à présent.

La présente invention se rapporte à un médicament nou-45 veau pour le traitement des surcharges lipidiques et des infiltrats cellulo-lipodystrophiques, consistant en une sub-50 stance ayant une action antagoniste à la fois alpha-1 et alpha-2 bloquante.

Selon une forme d'exécution de l'invention, le médicament nouveau consiste en un ester de type 10-(alkyloxy)-1,6-dialkylergoline-8-béta-alcanol-5-halonicotinate.

Selon une autre forme d'exécution de l'invention, le 5 médicament nouveau consiste en l'ester de l'acide 10-méthoxy-1,6-diméthylergoline-8-béta-méthanol-5-bromonicotinique, dite nicergoline.

L'invention a également pour objet une utilisation nouvelle pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des surcharges lipidiques et des infiltrats cellulo-lipodystrophiques d'une substance ayant une action antagoniste à la fois alpha-1 et alpha-2 bloquante.

Selon une forme de mise en oeuvre de l'utilisation nouvelle selon l'invention, ladite substance consiste en un 15 ester de type 10-(alkyloxy)-1,6-dialkylergoline-8-béta-alcanol-5-halonicotinate.

Selon une autre forme de mise en oeuvre de cette utilisation, ladite substance consiste en l'ester de l'acide 10-méthoxy-1,6-diméthylergoline-8-béta-méthanol-5-bromo-20 nicotinique, dit nicergoline.

La présente invention a en outre pour objet une composition à effet synergique pour le traitement des surcharges lipidiques et des infiltrats cellulo-lipodystrophiques, ladite composition étant formée de l'association d'un inhibiteur 25 ayant une action antagoniste à la fois alpha-1 et alpha-2 bloquante et d'un inhibiteur alpha-adrénergique à action alpha-2 bloquante uniquement.

Selon une forme de réalisation de ladite composition, ladite substance ayant une action antagoniste à la fois alpha-1 30 et alpha-2 bloquante consiste en un ester de type 10-(alkyloxy)-1,6-dialkylergoline-8-béta-alcanol-5-halonicotinate.

Selon une autre forme de réalisation de la composition selon l'invention, ladite substance ayant une action antagoniste à la fois alpha-1 et alpha-2 bloquante consiste en 35 l'ester de l'acide 10-méthoxy-1,6-diméthylergoline-8-béta-méthanol-5-bromonicotinique, dit nicergoline.

Selon une autre forme encore de réalisation de la composition selon l'invention, l'inhibiteur alpha-adrénergique à action alpha bloquante uniquement consiste en yohimbine.

Selon encore une autre forme de réalisation de ladite composition, celle-ci contient nicergoline et yohimbine, en association avec des excipients pharmaceutiquement acceptables pour l'obtention d'une préparation pour application topique, les proportions étant respectivement de 30 à 40 mg de nicergoline et de 24 à 48 mg de yohimbine pour 100 g de préparation.

10 L'invention a encore pour objet une méthode de traitement nouvelle de patients présentant des surcharges lipidiques et des infiltrats cellulo-lipodystrophiques, selon laquelle ladite substance ou ladite composition est administrée par voie topique, éventuellement en association avec une administration par voie orale de l'un ou de l'autre des constituants de ladite composition.

20 Selon une forme d'exécution, ladite méthode de traitement consistant en une administration par voie topique de ladite substance ou composition et en une administration par voie orale de l'un ou de l'autre des constituants de ladite composition comprend, en outre, une administration par voie parentérale.

25 Selon une forme de mise en oeuvre de cette méthode de traitement, l'inhibiteur alpha-adrénergique à action 2-bloquante administrée par voie orale consiste en yohimbine.

30 Selon une autre forme de mise en oeuvre de cette méthode de traitement, l'inhibiteur ayant une action antagoniste à la fois alpha-1 et alpha-2 bloquante administré par voie orale consiste en un ester de type 10-(alkyloxy)-1,6-dialkylergoline-8-béta-alcanol-5-halonicotinate.

35 Selon encore une autre forme de mise en oeuvre de cette méthode de traitement, l'inhibiteur ayant une action antagoniste à la fois alpha-1 et alpha-2 bloquante administré par voie orale consiste en l'ester de l'acide 10-méthoxy-1,6-diméthylergoline-8-béta-méthanol-5-bromonicotinique, dit nicergoline.

Selon une autre forme encore de mise en oeuvre de cette méthode de traitement, l'inhibiteur administré par voie parentérale consiste en un ester de type 10-(alkyloxy)-1,6-dialkyl-ergoline-8-béta-alcanol-5-halonicotinate ou en l'ester de 5 l'acide 10-méthoxy-1,6-diméthylergoline-8-béta-méthanol-5-bromonicotinique, dite nicergoline, cet inhibiteur étant mélangé à un facteur de diffusion sous forme d'injections traçantes dans le tissu adipeux.

D'autres buts et avantages de la présente invention 10 apparaîtront à la lecture de la description suivante et des exemples donnés à titre non limitatif.

Les substances ou compositions contenant lesdites substances selon l'invention peuvent être présentées sous toute forme appropriée pour l'administration par voie orale, parentérale ou topique, en association avec tout excipient approprié.

Pour la préparation des compositions pharmaceutiques à partir des dérivés décrits dans la présente invention, les supports pharmaceutiquement acceptables inertes peuvent être 20 soit solides, soit liquides. Les formes de préparations solides comprennent les poudres, dragées, granules dispersibles, gélules, cachets et suppositoires. Un support solide peut être une ou plusieurs substances qui peuvent également agir comme diluants, agents de sapidité, solubilisants, lubrifiants, 25 agents de suspension, liants ou agents de désintégration des pastilles; il peut également s'agir d'un matériau d'encapsulation. Pour les poudres, le support est un solide finement divisé qui se trouve en mélange avec le dérivé actif finement divisé. Pour les pastilles, le dérivé actif est mélangé avec 30 un support présentant les propriétés de liaison nécessaire en proportion convenable et compacté à la forme et aux dimensions convenables. Les poudres et les pastilles contiennent, de préférence, de 5 à 10 à environ 70% de l'ingrédient actif. Les supports solides convenables sont: carbonate de magnésium, 35 stérate de magnésium, talc, sucre, lactose, pectine, dextrine, amidon, gélatine, gomme adragante, méthylcellulose, sodium carboxyméthylcellulose, cire à bas point de fusion, beurre de

cacao, etc. Le terme "préparation" entend comprendre la formulation du dérivé actif à l'aide d'un matériau d'encapsulation servant de support, procurant donc une gélule dans laquelle le composant actif (en présence ou en l'absence d'autres supports) est entouré d'un support qui lui est ainsi associé. De même, les cachets sont également compris. Les pastilles, poudres, cachets et capsules peuvent être utilisés sous la forme de dosages solides convenant à l'administration par voie orale.

10 Pour la préparation des suppositoires, on fait tout d'abord fondre une cire à bas point de fusion telle qu'un mélange de glycérine d'acide gras ou de beurre de cacao et l'ingrédient actif y est dispersé de façon homogène, par exemple, par agitation. Le mélange homogène fondu est alors
15 versé dans des moules de dimension convenable, on laisse refroidir et donc solidifier.

Les formes de préparations liquides, comprennent les solutions, suspensions et émulsions. A titre d'exemple, on peut mentionner les solutions dans l'eau ou dans un mélange
20 eau propylèneglycol destiné à l'injection parentérale. Les préparations liquides peuvent également être formulées en solution dans une solution aqueuse de polythylèneglycol. Les solutions aqueuses convenant à une utilisation par voie orale peuvent également être préparées par dissolution du composant
25 actif dans l'eau et par addition de colorants, agents de sapidité, agents de stabilisation et d'épaississement convenables autant que de besoin. On peut préparer des suspensions aqueuses convenant à une utilisation par voie orale par dispersion du composant actif finement divisé dans l'eau en présence
30 d'un matériau visqueux, c'est-à-dire, gommes naturelles ou synthétiques, résines, méthylcellulose, sodium carboxyméthylcellulose et d'autres agents de mise en suspension bien connus.

Sont également comprises dans la présente invention, les formes de préparations solides destinées à être transformées
35 peu de temps avant l'utilisation en préparations sous forme liquide destinées soit à l'administration par voie orale soit à l'administration par voie parentérale. Ces formes liquides comprennent les suspensions, solutions et émulsions. Ces

formes de préparations particulières sont, le plus commodément, réalisées sous forme de doses unitaires et en tant que telles, elles sont utilisées pour procurer une unité de dosage liquide unique. Ou encore, on peut mettre à disposition suffisamment
5 de solides de façon à ce qu'après conversion en forme liquide, on puisse obtenir des doses liquides individuelles multiples par mesure de volumes prédéterminés de préparation de forme liquide, par exemple, avec une seringue, une cuillère à café ou tout autre conteneur volumétrique. Lorsque des doses multiples liquides sont ainsi préparées, on préfère maintenir la portion non utilisée de ces doses liquides à basse température (par exemple, sous réfrigération) en vue de retarder leur possible décomposition. Les formes de préparations solides destinées à être converties en forme liquide peuvent contenir
10 15 outre le matériau actif, des agents de sapidité, colorants, stabilisants, tampons, édulcorants artificiels et naturels, épaississants, agents de solubilisation, etc. Le liquide utilisé pour la préparation de la forme liquide, peut être de l'eau, de l'eau isotonique, de l'éthanol, de la glycérine, du
20 25 propylèneglycol etc., ainsi que leurs mélanges. Naturellement, les liquides utilisés peuvent être choisis, eu égard à la voie d'administration, par exemple, des préparations liquides contenant de grandes quantités d'éthanol ne conviennent pas à l'utilisation par voie parentérale.

25 Dans la préparation des formes topiques doivent être employés des composés de type dits composés "gras". Par application topique, on entend non seulement les applications topiques traditionnelles, mais également les procédés transdermiques adhésifs, tel celui recemment proposé par exemple 30 pour la diffusion de la trinitrine.

Par composés "gras", les demandeurs désignent des composés existant sous la forme de l'un quelconque des acides monocarboxyliques saturés ou insaturés que l'on trouve naturellement sous la forme de glycérides dans les graisses et 35 huiles grasses, ou qui lui sont apparentés.

Les composés gras pouvant être utilisés sont essentiellement des acides gras, leurs esters, leurs alcools et d'autres composés connexes. Les composants gras utiles des systèmes

renforçateurs de l'invention comprennent des composés aliphatisques saturés et insaturés. Généralement, les composés insaturés contiennent de 8 à 24 atomes de carbone.

Les acides, alcools et esters gras à utiliser dans le 5 cadre de l'invention comprennent ceux qui contiennent des fragments oléique, linoléique ou linoléique. On peut envisager des mélanges.

Le groupe préféré de composants gras comprend l'acide linoléique (c'est-à-dire l'acide 9,12-octadiénique) et les 10 composés apparentés. Des esters convenables de cet acide gras, ou d'autres acides gras à utiliser, comprennent les esters en C₁₋₃, par exemple les esters méthyle, éthylique et propylliques.

Quand on utilise un composant gras de type alcool, on 15 préfère généralement qu'il ne contienne pas plus d'un groupe hydroxyle, c'est-à-dire qu'on préfère les composés gras du type monoalcool.

De préférence, la préparation pharmaceutique se trouve sous forme de dose unitaire. Sous cette forme, la préparation 20 est subdivisée en dose unitaire contenant des quantités appropriées de composants actifs. La forme de dosage unitaire peut être une préparation emballée, l'emballage contenant des quantités discrètes de préparation, par exemple, pastilles, gélules emballées et poudres contenues dans des fioles ou des 25 ampoules. La forme de dosage unitaire peut également être une gélule, un cachet ou la pastille elle-même ou elle peut être le nombre approprié de l'une quelconque de ces formes embalées.

La quantité de dérivés actifs dans une dose unitaire de 30 préparation peut varier ou être ajustée entre 4 mg et 75 mg, de préférence entre 20 et 50 mg, selon l'application particulière et la puissance de l'ingrédient actif. Si on le souhaite, les compositions peuvent également contenir d'autres agents thérapeutiques compatibles.

35 Dans l'utilisation thérapeutique telle que décrite ci-dessus, l'intervalle de dosage pour un mammifère, par exemple, est comprise entre 0,1 et 1 mg/kg de poids du corps par jour ou de préférence 0,5 à 0,8 mg/kg de poids du corps par jour.

Les dosages peuvent cependant varier en fonction des nécessités du patient, de la sévérité de l'état que l'on traite et du dérivé que l'on emploie. La détermination de la dose convenant à une situation particulière est de la compétence de l'homme de l'art. Généralement, on démarre le traitement avec des doses plus faibles, inférieures à la dose optimum du dérivé. Après cela, on augmente le dosage par petits incrémentations, jusqu'à ce que l'on obtienne l'effet optimum suivant les circonstances. Pour des raisons de commodité, la dose journalière totale peut être sous-divisée et administrée par portions pendant la journée si on le souhaite.

Les exemples suivants serviront encore à illustrer la présente invention.

EXEMPLE 1

15 Crème pour application topique à base d'une substance selon l'invention

On prépare une crème pour application topique ayant la composition suivante:

20	- Nicergoline.....	35 mg
	- Yohimbine.....	48 mg
	- Acétazolamide.....	10 g
	- Petrolatum.....	15 g
	- Monostéarate de glycérol....)	
	- Polyéthyléneglycol.....)	qsp 100 g
25	- Acide stéarique.....)	

EXEMPLE 2

Gel pour application topique à base d'une substance selon l'invention

On prépare un gel ayant la composition suivante:

30	- Nicergoline.....	40 mg
	- Yohimbine.....	48 mg
	- Caféine.....	15 g
	- H ₂ O distillée.....	50 g
	- Gel neutre au Carbopol.....	qsp 550 g

35 EXEMPLE 3

Solution administrable par voie orale

Nicergoline:

- Nicergoline 15 mg à 30 mg

- Excipient consistant en:
 - Acide tartrique)
 - Lactose)
 - Stéarate de magnésium) qsp

5 EXEMPLE 4Solution administrable par voie orale

Yohimbine:

- Yohimbine 10 mg à 20 mg
soit 0,2 mg/kg

10 - Excipient consistant en:

- Acide tartrique)
- Lactose) qsp
- Stéarate de magnésium)

EXEMPLE 515 Solutions administrables par voie parentérale

Une telle solution présente la composition suivante :

- . nicergoline 5 mg
- . mucopolysaccharides (facteur de diffusion) 500 TRU
- 20 . excipient consistant en :
 - acide tartrique officinal
 - lactose qsp

EXEMPLE 6Solutions administrables par voie parentérale

25 Une telle solution présente la composition suivante:

- . nicergoline 10 mg
- . mucopolysaccharides (facteur de diffusion) 500 TRU
- . excipient consistant en:
 - acide tartrique officinal
 - lactose qsp

EXEMPLE 7

On prépare un gel pour application topique à base d'une composition selon l'invention, ladite crème présentant la 35 composition suivante:

- . nicergoline 30 mg
- . yohimbine 24 mg
- . caféine 15 g

	. acétazolamide	8 g
	. pétrolatum	15 g
	. monostéarate de glycérol)
	. polyéthylèneglycol) 100 g
5	. acide stéarique	q.s.)

EXEMPLE 8Effet thérapeutique par voie orale et parentérale

L'effet thérapeutique de la nicergoline administrée par voie orale sous forme de la solution de l'exemple 3, couplée à 10 la voie parentérale sous forme de la solution de l'exemple 5, a été étudié sur 18 patientes âgées de 20 à 54 ans. Les sujets ont été mis sous restriction calorique modérée. Les critères choisis pour déterminer l'efficacité du traitement ont été 15 l'évaluation de la chute de poids, la diminution des circonférences des cuisses, de l'abdomen et des hanches, et l'aspect de la peau côté de la façon suivante: 1 = peau normale, 2 = peau indurée, 3 = peau d'orange, 4 = association peau d'orange et peau indurée.

Au cours de ces essais, les compositions administrées 20 ont été bien tolérées par les patientes traitées. Par excellente tolérance, on entend que les sujets n'ont pas présenté d'effets secondaires décelables, par bonne tolérance, que les sujets ont eu des effets secondaires mineurs (hypotension transitoire et/ou rougeur avec ou sans douleur aux points 25 d'injection).

TABLEAU I

	: Sujets	Durée du	Perte	Aspect	Mensurations						Tolérance des :					
	No	trait.	de	de la	(en cm)						produits	:				
5	:	(jours)	poids	peau	cuisse	hanches	(abdomen)*		Gén.	Loc.	:					
	:			av. apr.	avant	après	av. apr.	av. apr.								
10	:	1	360	6	1	1	67	67	62	62	97	88	87	79	Excel.	Excel.:
10	:	2	360	8	3	1	69	70	65	65	92	83	83	76	"	" :
10	:	3	360	9	1	1	66	65	62	61	90	83	84	77	"	" :
10	:	4	400	11	4	3	74	75	70	70	94	79	92	81	"	" :
10	:	5	100	5	3	1	66	66	60	60	89	82	90	80	Bonne	Bonne :
10	:	6	160	7	2	1	67	66	61	61	89	84	86	80	Bonne	Bonne :
15	:	7	160	12	3	2	69	70	66	66	94	87	87	81	"	" :
15	:	8	160	13	3	2	73	74	67	68	93	85	91	83	"	" :
15	:	9	150	8	4	2	75	75	68	67	99	90	94	88	"	" :
15	:	10	180	9	3	2	70	69	63	63	92	86	90	82	Excel.	Excel.:
15	:	11	100	7	3	2	59	59	55	53	94	83	71	66	Bonne	" :
20	:	12	220	10	3	1	58	57	52	51	94	82	74	69	Excel.	Excel.:
20	:	13	200	8	2	1	59	59	56	56	93	83	90	81	Bonne	" :
20	:	14	400	4,5	3	2	64	65	56	57	109	101	91	87	Excel.	" :
20	:	15	400	3	3	2	62	64	59	59	105	104	89	88	Bonne	" :
20	:	16	600	7,5	4	1	60	59	54	53	102	94	92	85	Bonne	Bonne :
25	:	17	400	11	4	2	69	70	61	60	111	103	91	80	"	" :
25	:	18	400	7	4	4	75	77	66	72	136	118	137	130	"	" :

* pris au niveau de l'ombilic

EXEMPLE 9

Effet thérapeutique par voie topique + voie orale

30 L'effet thérapeutique de la composition 7, administrée par voie topique, en application biquotidienne, couplée à la prise de nicergoline sous forme de la solution de l'exemple 5 administrée par voie orale, a été étudié sur 20 patientes, âgées de 19 à 58 ans, et porteuses d'une cellulo-lipodystrophie importante avec excès pondéral sans autre pathologie associée.

35 Les sujets ont été mis sous régime hypocalorique modéré et n'ont reçu aucun autre traitement à visée lipolytique, tels que les diurétiques, anorexigènes ou extraits thyroïdiens. Les

critères choisis pour déterminer l'efficacité du traitement ont été l'évaluation de la chute de poids, la diminution des circonférences des cuisses et de l'abdomen et l'aspect de la peau coté de la façon suivante : 1 = peau normale, 2 = peau indurée, 3 = peau d'orange, 4 = association peau d'orange et peau indurée.

Au cours de ces essais, les compositions administrées ont été bien tolérées par les patientes traitées. Par excellente tolérance, on entend que les sujets n'ont pas présenté 10 d'effets secondaires décelables, la mention bonne tolérance étant réservée aux sujets ayant ressenti quelques effets mineurs, liés à l'hypotension modérée.

Les résultats sont consignés dans le tableau I ci-dessous.

15

TABLEAU II

Sujets	n°	Durée du traitem. (jours)	de poids (kgs)	Perte		Mensurations (en cm)								Tolérance	
				Aspect de la peau		CuisseS				Abdomen				des produits	
				avant	après	G	D	G	D	avant	après	G	D	Gén.	Loc.
20	1	60	8	4	2	64	64	60	60	95	90	"	"	Excel.	Excel.
	2	70	7	4	2	69	66	62	61	107	98	Bonne	"	Excel.	"
	3	160	8	3	1	66	66	63	63	95	91	Bonne	"	Excel.	"
	4	220	8	4	2	60	60	56	56	93	86	Bonne	"	Excel.	"
	5	200	9	4	2	58	58	55	55	90	83	Excel.	"	Excel.	"
25	6	100	11	4	2	59	57	56	55	96	89	"	"	"	"
	7	160	10	4	1-2	58	58	54	54	78	72	"	"	"	"
	8	100	6	3	1	67	65	60	60	93	88	"	"	"	"
	9	130	8	3	1	56	56	52	51	81	73	"	"	"	"
	10	160	6	3	1	55	57	52	51	80	72	"	"	"	"
30	11	120	8	3	1	59	59	53	54	83	77	"	"	"	"
	12	180	9	4	1-2	56	54	52	51	87	82	"	"	"	"
	13	100	6	3	1	62	59	56	55	100	89	"	"	"	"
	14	140	10	4	2	70	70	63	63	103	93	"	"	"	"
	15	140	4	2	1	55	56	51	51	79	69	"	"	"	"
35	16	30	3	3	1	58	60	54	56	81	77	"	"	"	"
	17	15	1	1	1	52	53	51	51	79	73	"	"	"	"
	18	84	5	4	2	61	61	58	58	96	92	"	"	"	"
	19	60	8	2	1	60	59	52	53	92	85	"	"	"	"
	20	70	2	3	2	58	58	55	56	91	90	"	"	"	"

Il résulte de ce qui précède que les compositions thérapeutiques qui font l'objet de la présente invention constituent des agents thérapeutiques de valeur pour le traitement des surcharges lipidiques et de la cellulo-lipodystrophie, et 5 permettent d'éviter le recours à des méthodes plus invasives, telle la chirurgie. Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées, sous contrôle médical, aux préparations qui viennent d'être décrites uniquement à titre d'exemples non limitatifs, sans sortie du cadre de l'invention.

10 Au cours de ces essais, les compositions administrées ont été bien tolérées par les patientes traitées. Par excellente tolérance, on entend que les sujets n'ont pas présenté d'effets secondaires décelables, la mention bonne tolérance étant réservée aux sujets ayant ressenti quelques effets 15 mineurs, liés à l'hypotension modérée.

Bien entendu, la présente invention n'est pas limitée aux modes de réalisation décrits et représentés, mais elle est susceptible de nombreuses variantes accessibles à l'homme de l'art sans que l'on ne s'écarte de l'esprit de l'invention.

20

25

30

35

REVENDICATIONS

1.- Médicament nouveau pour le traitement des surcharges lipidiques et des infiltrats cellulo-lipodystrophiques, caractérisé en ce qu'il consiste en une substance ayant une action 5 antagoniste à la fois alpha-1 et alpha-2 bloquante.

2.- Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en un ester de type 10-(alkyloxy)-1,6-dialkylergoline-8-béta-alcanol-5-halonicotinate.

3.- Médicament selon la revendication 1 ou 2, caracté-10 risé en ce qu'il consiste en l'ester de l'acide 10-méthoxy-1,6-diméthylergoline-8-béta-méthanol-5-bromonicotinique, dite nicergoline.

4.- Médicament selon une quelconque des revendications 1 à 3, destiné à une application topique, caractérisé en ce 15 qu'il comporte en outre de la caféine agissant en tant que potentialisateur.

5.- Utilisation nouvelle pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des surcharges lipidiques et des infiltrats cellulo-lipodystrophiques d'une substance ayant une 20 action antagoniste à la fois alpha-1 et alpha-2 bloquante.

6.- Utilisation nouvelle selon la revendication 5, caractérisée en ce que ladite substance consiste en un ester de type 10-(alkyloxy)-1,6-dialkylergoline-8-béta-alcanol-5-halonicotinate.

25 7.- Utilisation nouvelle selon la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que ladite substance consiste en l'ester de l'acide 10-méthoxy-1,6-diméthylergoline-8-béta-méthanol-5-bromonicotinique, dite nicergoline.

8.- Composition à effet synergique pour le traitement 30 des surcharges lipidiques et des infiltrats cellulo-lipodystrophiques, caractérisée en ce qu'elle est formée de l'association d'un inhibiteur ayant une action antagoniste à la fois alpha-1 et alpha-2 bloquante et d'un inhibiteur alpha-adrénergique à action alpha-2 bloquante uniquement.

35 9.- Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que la substance ayant une action antagoniste à la fois alpha-1 et alpha-2 bloquante consiste en un ester de type

10-(alkyloxy)-1,6-dialkylergoline-8-béta-alcanol-5-halonicotide.

10.- Composition selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que ladite substance ayant une action antagoniste à la fois alpha-1 et alpha-2 bloquante consiste en l'ester de l'acide 10-méthoxy-1,6-diméthylergoline-8-béta-méthanol-5-bromonicotinique, dite nicergoline.

11.- Composition selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que l'inhibiteur alpha-adrénergique à action alpha-bloquante uniquement consiste en yohimbine.

12.- Composition selon une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisée en ce qu'elle contient nicergoline et yohimbine, en association avec des excipients pharmaceutiquement acceptables pour l'obtention d'une préparation pour application topique, les proportions étant respectivement de 30 à 40 mg de nicergoline et de 24 à 48 mg de yohimbine pour 100 g de préparation.

20

25

30

35

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 8916801
FA 435533

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y,D	EP-A-0 120 165 (F.L. GREENWAY, III et al.) * Résumé; page 2, lignes 29-36; page 7, lignes 32-35; page 8, lignes 1-2; revendications * --- Y FR-A-2 440 192 (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR UMWELTSCHUTZ e.V.) * Page 4, lignes 1-7 * --- X GB-A-2 178 314 (SEUREF AG) * Résumé; page 1, lignes 32-45; revendications * -----	1-12
		1-3,5-12
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. C.I.S)
		A 61 K
Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
31-08-1990	GAC G.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		