

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

① N° de publication : **2 659 236**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

② N° d'enregistrement national : **91 02541**

⑤ Int Cl⁵ : A 61 K 45/00/(A 61 K 45/00, 31:195, 37:02)

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②② Date de dépôt : 04.03.91.

③③ Priorité : 06.03.90 US 489445.

④③ Date de la mise à disposition du public de la demande : 13.09.91 Bulletin 91/37.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche : *Le rapport de recherche n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *INTERNEURON
PHARMACEUTICALS, INC. — US.*

⑦② Inventeur(s) : Wurtman Richard J.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf
Warcoin Ahner.

⑤④ Composition pour augmenter l'activité et son utilisation.

⑤⑦ Composition pour l'augmentation de l'activité, par exemple par amélioration de la vigueur subjective, diminution de la fatigue, atténuation de la confusion subjective et abaissement de la tension et de l'anxiété. Elle comprend un médicament sympathomimétique à action indirecte et de la tyrosine ou un précurseur de la tyrosine. Le médicament peut être la phénylpropanolamine, l'amphétamine ou l'éphédrine. La tyrosine accroît l'action d'augmentation de l'activité du médicament.

FR 2 659 236 - A1



La présente invention concerne l'augmentation de l'activité des individus par l'utilisation de médicaments ou d'amines sympathomimétiques à action indirecte.

Un certain nombre de tels médicaments, comme par exemple la phénylpropanolamine, l'amphétamine et l'éphédrine, sont traditionnellement utilisés pour augmenter l'activité ou performance, par exemple pour améliorer la vigueur subjective, diminuer la fatigue, atténuer la confusion subjective et abaisser la tension et l'anxiété, ainsi que pour d'autres objectifs. Un problème reconnu dans le passé, associé à l'utilisation de certains médicaments sympathomimétiques à action indirecte, est qu'après quelques doses ceux-ci cessent souvent d'agir, une tachyphylaxie s'installant. Les brevets US Nos 4 598 094 et 4 673 689 traitent de ce problème et décrivent la prévention de la tachyphylaxie par administration de tyrosine ou d'un précurseur de la tyrosine en même temps que des médicaments sympathomimétiques à action indirecte tels que l'éphédrine, la phénylpropanolamine et l'amphétamine. Ces brevets ne font cependant pas la moindre allusion à une combinaison de l'un quelconque de ces médicaments et de tyrosine à des fins d'augmentation de l'activité.

La présente invention est fondée sur la constatation de ce que la tyrosine, ou un précurseur de la tyrosine, peut être utilisée pour potentialiser l'action d'augmentation de l'activité de médicaments sympathomimétiques à action indirecte.

L'invention a pour premier objet de procurer une composition comprenant un médicament sympathomimétique à action indirecte capable d'apporter une certaine augmentation de l'activité, et de la tyrosine ou un précurseur de la tyrosine.

L'invention a également pour objet de procurer une utilisation pour l'obtention d'un médicament destiné à l'augmentation de l'activité d'une combinaison d'un

médicament sympathomimétique à action indirecte capable d'apporter une certaine augmentation de l'activité et de tyrosine ou d'un précurseur de la tyrosine.

5 Par l'expression "médicament sympathomimétique à action indirecte" on entend aussi bien les médicaments à action indirecte que les médicaments à action mixte ayant à la fois des composants à action indirecte et des composants à action directe. Les médicaments à action
10 directe, comme leur nom l'indique, agissent directement sur les récepteurs nerveux sympathomimétiques. Les médicaments à action indirecte amènent les cellules nerveuses à libérer un produit qui agit ensuite sur les récepteurs nerveux.

Bien que le mécanisme précis par lequel la présente
15 invention produit la fonction désirée ne soit pas totalement élucidé, il est connu que les médicaments aminés sympathomimétiques à action indirecte amènent les terminaisons nerveuses à libérer de la norépinéphrine et de la dopamine. La tyrosine et les précurseurs de la
20 tyrosine, tels que la phénylalanine et des peptides contenant de la tyrosine, peuvent également accroître la libération de norépinéphrine et de dopamine à partir des synapses de neurones sympathiques. Ainsi on est fondé à penser que la combinaison de tyrosine ou d'un précurseur
25 de la tyrosine avec un médicament sympathomimétique produit un effet de synergie, ou au moins un effet d'additivité, qui accroît l'activité d'une dose donnée du médicament pour produire un accroissement d'énergie, de vigilance et de relaxation chez un individu auquel ont
30 été administrés le médicament et la tyrosine.

Par conséquent on peut utiliser la présente invention soit pour accroître l'effet d'augmentation de l'activité d'un tel médicament sans augmenter la quantité du médicament qui est administrée, soit pour atteindre le même
35 effet d'augmentation de l'activité avec l'administration

d'une dose plus faible du médicament.

Les médicaments aminés sympathomimétiques à action indirecte communément utilisés pour des effets tels que l'abaissement de la fatigue, le la tension et de la
5 confusion, et pour l'accroissement de la vigueur, sont la phénylpropanolamine (PPA), l'amphétamine et l'éphédrine. D'autres médicaments utiles à cette fin sont la pseudoéphédrine, la norpseudoéphédrine, le diéthylpropion, la benzphétamine, la phédimétrazine, la
10 phénmétrazine, la phéntermine, la chlorphéntermine et l'aminorex. A des fins d'augmentation de l'activité ou performance, on administre d'ordinaire ces médicaments oralement, mais dans certaines circonstances on peut les administrer par voie parentérale, c'est-à-dire par voie
15 intraveineuse, ou de toute autre manière efficace, comme par exemple par voie nasale.

Les médicaments sont administrés à un patient humain dans un intervalle préféré de niveaux de dosage comparables à ceux trouvés dans la littérature courante dont
20 disposent les praticiens dans le domaine de la surveillance du poids. Par exemple le PPA est usuellement administré à des dosages de 5 à 25 milligrammes (mg) trois fois par jour, c'est-à-dire à des dosages quotidiens de 15 à 75 mg ; l'amphétamine est usuellement administrée à
25 des dosages de 1,25 à 10 mg trois fois par jour, c'est-à-dire à des dosages quotidiens de 3,75 à 30 mg ; et l'éphédrine est usuellement administrée à des dosages de 5 à 50 mg trois fois par jour, c'est-à-dire à des dosages quotidiens de 15 à 150 mg. D'autres médicaments utilisés
30 pour la réduction de l'appétit sont administrés à des dosages aussi faibles que 3 mg/jour et aussi élevés que 150 mg/jour.

La quantité de tyrosine ou de précurseur de la tyrosine administrée à un patient humain se situe entre 250
35 mg et 15 grammes (g), de préférence entre 1 g et 5 g, par jour. On pense que l'utilisation de moins de 250 mg de

tyrosine pour un humain adulte n'a que peu ou pas d'effet mesurable. Quant à des dosages supérieurs à 15 g de tyrosine, on estime qu'ils atteignent un niveau dans lequel des augmentations du niveau de dosage ne procurent plus d'avantage additionnel appréciable. La tyrosine ou le précurseur de la tyrosine peuvent être administrés sous forme d'acides aminés libres, de peptides, d'esters, de sels, de polymères naturels ou synthétiques, ou de constituants d'aliments. L'administration peut se faire par voie orale ou parentérale, ou de toute autre manière efficace. On peut employer un quelconque précurseur de la tyrosine approprié, tel qu'une faible dose de phénylalanine, c'est-à-dire 500 mg ou moins.

Les exemples ci-après montrent que l'administration de tyrosine à un humain en combinaison avec un médicament aminé sympathomimétique à action indirecte potentialise l'action d'augmentation de l'activité ou performance du médicament, par comparaison avec l'administration du médicament seul.

20 Exemple I

On a évalué l'effet de l'invention en utilisant un test normalisé, le test POMS (POM 021) publié par Poms Educational and Industrial Service, de San Diego, Californie 92107, USA. Ce test énonce 65 mots individuels ou expressions décrivant certains sentiments subjectifs, tels que tendu, pleinement lucide, tremblant, contrarié, vigilant, et demande à celui qui procède à l'essai de cocher l'une des cinq cases décrivant au mieux il se sent à ce moment précis. Les cinq cases sont désignées par "pas du tout", "un peu", "modérément", "vraiment" et "extrêmement".

Un sujet mâle adulte a effectué le test POMS trois fois à des intervalles de trois à quatre jours entre les tests. Chacun des trois tests a été effectué entre une et trois heures après que le sujet avait reçu (1) un placebo, (2) une seule dose de 25 milligrammes de PPA seule, (3)

une seule dose comprenant 25 mg de PPA et 2 grammes de tyrosine.

Le test accompli après administration de PPA seule a révélé une légère amélioration sur certains des indices par comparaison avec le test effectué après administration du placebo. Par exemple, il y avait une certaine augmentation dans la vigueur et une réduction de la confusion, mais pas dans la tension, et il n'y avait pas d'accroissement de l'état d'humeur, c'est-à-dire que les réponses à "maussade", "cafardeux" et "découragé" sont restées les mêmes pour les deux tests (placebo et PPA seule). Mais le test effectué après administration de PPA et de tyrosine a révélé une amélioration significative sur presque chaque réponse aux 65 sensations énumérées dans le test. Par exemple, la réponse à "énergétique" est passée de "un peu" (placebo) à "vraiment" (PPA plus tyrosine); "épuisé" est passé de "modérément" à "pas du tout"; "embrouillé" est passé de "modérément" à "pas du tout"; "tendu" est passé de "modérément" à "un peu".

Exemple II

On a utilisé le même test POMS, et la même procédure, avec un sujet mâle adulte, que dans l'exemple I, mais on a remplacé la PPA par de l'éphédrine et la dose d'éphédrine était de 50 mg.

Les résultats étaient pratiquement les mêmes que ceux de l'exemple I.

L'invention a été illustrée et décrite uniquement sous sa forme préférée, et au moyen d'exemples, et on peut y apporter de nombreuses variations sans sortir de son cadre. Par conséquent il est clair que l'invention n'est pas limitée à une quelconque forme spécifique ou variante, sauf dans la mesure où de telles limitations figurent dans les revendications annexées.

REVENDEICATIONS

1. Composition destinée à être administrée à un humain pour augmenter son activité, comprenant un médicament sympathomimétique à action indirecte capable d'apporter
5 une augmentation de l'activité, et de la tyrosine ou un précurseur de la tyrosine.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur de la tyrosine est une faible dose de phénylalanine.
- 10 3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le médicament sympathomimétique à action indirecte est choisi parmi l'éphédrine, l'amphétamine, la phénylpropanolamine, la pseudoéphédrine, la norpseudoéphédrine, le diéthylpropion, la benzphétamine, la phén-
15 dimétrazine, la phémmétrazine, la phéntermine, la chlorphéntermine, l'aminorex, et leurs combinaisons.
4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le médicament sympathomimétique à action indirecte est choisi parmi la phénylpropanolamine, l'amphétamine
20 et l'éphédrine, et leurs combinaisons.
5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le rapport entre la tyrosine ou le précurseur de la tyrosine et le médicament sympathomimétique à action indirecte dans la composition est suffisamment élevé pour
25 accroître l'effet d'augmentation d'activité du médicament.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit rapport est compris entre 1,5:1 et 5000:1, en poids.
7. Utilisation, pour l'obtention d'un médicament destiné
30 à l'augmentation de l'activité d'un individu, d'une combinaison d'un médicament sympathomimétique à action indirecte capable d'apporter une certaine augmentation de l'activité et de tyrosine ou d'un précurseur de la tyrosine.
- 35 8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le précurseur de la tyrosine est un peptide

contenant de la tyrosine.

5 9. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le médicament sympathomimétique à action indirecte est choisi parmi l'éphédrine, l'amphétamine, la phénylpropanolamine, la pseudoéphédrine, la norpseudoéphédrine, le diéthylpropion, la benzphétamine, la phéndimétrazine, la phémmétrazine, la phéntermine, la chlorphéntermine, l'aminorex, et leurs combinaisons.

10 10. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le médicament sympathomimétique à action indirecte est choisi parmi la phénylpropanolamine, l'amphétamine et l'éphédrine, et leurs combinaisons.

15 11. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le rapport entre la tyrosine ou le précurseur de la tyrosine et le médicament sympathomimétique à action indirecte est suffisamment élevé pour accroître l'effet d'augmentation d'activité du médicament.