



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1013314A3

NUMERO DE DEPOT : 2000/0294

Classif. Internat. : A61K A61P

Date de délivrance le : 06 Novembre 2001

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 26 Avril 2000 à 14H00 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.
Grenzacherstrasse 124, Ch-4070 BASLE(SUISSE)

représenté(e)(s) par : QUINTELIER Claude, GEVERS & VANDER HAEGHEN, Rue de Livourne 7, -B 1060 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : AGENT STIMULANT LA LIBERATION D'ACETYLCHOLINE DANS LE CERVEAU.

INVENTEUR(S) : Nakamura Kazuo, 368 Yata, Mishima-shi, Shizuoka-ken, 411-0801 (JP); Shirane Masatoshi, 1-10-20 Inari, Fujisawa-shi, Kanagawa-ken (JP); Tanaka Yushiro, 262-32-3-509 Kamigo-cho, Sakae-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken (JP)

PRIORITE(S) 27.04.99 EP EPA99108223

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 06 Novembre 2001
PAR DELEGATION SPECIALE :

Agent stimulant la libération d'acétylcholine dans le cerveau

La présente invention concerne l'utilisation de
5 l'acide N-anisoyl- γ -aminobutyrique (N-anisoyl-GABA) ou de
l'acide p-anisique, sous forme d'une composition pharma-
ceutique stimulant la libération d'acétylcholine (ACh)
dans le cerveau. En particulier, l'invention concerne une
composition pharmaceutique pour des troubles du rythme
10 circadien, des troubles du sommeil, des troubles de défi-
cit de l'attention et des comportements à problèmes.

L'ACh a été bien reconnue comme étant un important
neurotransmetteur classique. Les voies cholinergiques
majeures se trouvent dans le noyau latéro-dorsal mésopon-
15 tin du thalamus, le septum de l'hippocampe et le noyau
basal-néocortex du cerveau antérieur dans les cerveaux
mammaliens [*Neuroscience* 10, 1185-1201 (1983)]. Ces voies
cholinergiques ont été considérées jouer un rôle fonc-
tionnellement essentiel dans l'induction et le maintien du
20 sommeil paradoxal (SP) et dans la régulation de la vigi-
lance et de l'attention, de l'apprentissage et de la
mémoire, et de la motivation [*Journal of Neuroscience* 10,
2541-2559 (1990); *Brain Research Review* 19, 298-318
(1994)]. Par ailleurs, l'activité neuronale cholinergique
25 centrale était diminuée chez des patients à dégénérescence

neuronale (à savoir, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la maladie de Steele-Richardson) [*Lancet* 2, n° 8000, 1403 (1976); *Journal of Neurological Neurosurgical Psychiatry* 51, 540-543 (1988)] et à maladies

5 cérébro-vasculaires [*Dementia* 5, 163-167 (1994); *Journal of Neural Trans- mission* 103, 1211-1220 (1996)]. Il a été suggéré que le déficit et/ou le dysfonctionnement cholinergiques étaient associés à divers symptômes neuro-

10 psychiatriques, tels que la démence, les troubles du sommeil, la faible vigilance, le déficit de l'attention et des comportements à problèmes, comprenant le délirium et le vagabondage nocturne.

On a utilisé la 1-p-anisoyl-2-pyrrolidinone (aniracétam, EP-B-5 143 et 44 088), un agent d'amélioration de

15 la fonction cérébrale, pour le traitement de troubles émotionnels (anxiété/irritation et humeurs dépressives), apparaissant en tant que séquelles après un infarctus cérébral [*Igaku No Ayumi* (Progrès de médecine cérébrale) 156, n° 2, 143-187 (1991); *Geriatric Medicine* 36, 1513-

20 1520 (1998)]. Bien qu'il ait été rapporté que le médicament activait les systèmes cholinergiques centraux, il reste encore à élucider quelle(s) substance(s), y compris ses métabolites, est(sont) réellement responsable(s) de l'activation cholinergique par la 1-p-anisoyl-2-

25 pyrrolidinone administrée par voie orale [*Drug Investigation* 5, 1-108 (1993)]. En outre, les activités biologiques du n-anisoyl-GABA et de l'acide p-anisique, qui sont les métabolites principaux in vivo de la 1-p-anisoyl-2-pyrrolidinone, ne sont pas bien élucidées.

30 A l'heure actuelle, on commence le traitement des maladies décrites plus haut en augmentant les taux d'ACh centrale au moyen d'inhibiteurs de l'ACh estérase. Etant donné que l'ACh estérase est largement répartie non seulement dans le cerveau mais également dans les tissus péri-

35 phériques, les effets secondaires périphériques provoqués

par la mauvaise pénétration des inhibiteurs d'ACh estérase à travers la barrière hémato-encéphalique peuvent engendrer de sérieux problèmes pour ces inhibiteurs d'enzyme en tant que médicaments. En conséquence, le but de la présente invention était de fournir des composés prometteurs, capables d'augmenter sans danger les taux d'ACh centrale.

On a découvert à présent que, de façon inattendue, le N-anisoyle-GABA et l'acide p-anisique augmentaient chacun la libération d'ACh cérébrale dans le cerveau.

10 En conséquence, la présente invention concerne l'utilisation du N-anisoyle-GABA ou de l'acide p-anisique, de préférence sous la forme d'une composition pharmaceutique, pour accroître la libération d'ACh dans le cerveau de mammifères, de sujets humains de préférence. Ces composés et des compositions pharmaceutiques comprenant du
15 N-anisoyle-GABA ou de l'acide p-anisique, sont particulièrement utiles pour le traitement de troubles du rythme circadien, de troubles du sommeil, de troubles de déficit de l'attention et de comportements à problèmes.

20 L'invention concerne des compositions pharmaceutiques pour accroître la libération d'acétylcholine cérébrale, comprenant du N-anisoyle-GABA ou de l'acide p-anisique en tant que composant actif, pour le traitement des troubles ci-dessus.

25 L'invention concerne également des procédés d'utilisation du N-anisoyle-GABA ou de l'acide p-anisique pour augmenter la libération d'ACh dans le cerveau, en particulier pour le traitement de troubles du rythme circadien, de troubles du sommeil, de troubles de déficit de l'attention et de comportements à problèmes.
30

La présente invention est exposée en détail ci-dessous. La description et les exemples donnés ci-dessous faciliteront la compréhension de l'invention, mais ne doivent en aucune façon être considérés comme limitatifs.

35 Les résultats obtenus dans les exemples sont illustrés par

les figures ci-annexées. Une brève description de ces figures est comme suit:

Figure 1: Effets de l'aniracétam (A), de la
2-pyrrolidinone, de l'acide p-anisique et du
N-anisoyl-GABA (B) sur la libération d'ACH dans
le noyau réticulaire du thalamus de rats sponta-
nément hypertendus, susceptibles d'être victimes
d'une attaque (RSHSA), se déplaçant librement.
Les composés ont été perfusés pendant 20 minutes
(barre pleine). Les données représentent les
moyennes $\pm$ ETM (erreur-type de la moyenne). La
libération d'ACH de base était de
 $0,35 \pm 0,03$ pmole/20 minutes ($n = 24$).
* $P < 0,05$ par comparaison avec le témoin ayant
reçu le véhicule.

Figure 2: Effets de l'aniracétam (A), de la
2-pyrrolidinone, de l'acide p-anisique et du
N-anisoyl-GABA (B) sur la libération d'ACH dans
l'hippocampe dorsal de RSHSA se déplaçant libre-
ment. Les composés ont été perfusés pendant
20 minutes (barre pleine). Les données repré-
sentent des moyennes $\pm$ ETM. La libération d'ACH
de base était de $0,63 \pm 0,04$ pmole/20 minutes
($n = 15$).
* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ par comparaison avec
l'aniracétam.

Figure 3: Effets de l'aniracétam (A), de la
2-pyrrolidinone, de l'acide p-anisique (B) et du
N-anisoyl-GABA (C) sur la libération d'ACH dans
le cortex préfrontal de RSHSA se déplaçant
librement. Les composés ont été perfusés pendant
20 minutes (barre pleine). Les données repré-
sentent des moyennes $\pm$ ETM. La libération d'ACH
de base était de $0,58 \pm 0,03$ pmole/20 minutes
($n = 24$).

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ par comparaison avec l'aniracétam.

Figure 4: Rythme de l'activité motrice circadienne et activité d'anticipation associée à l'instant d'alimentation chez des rats jeunes et des rats âgés. Après 24 heures de jeûne (jour 0), l'alimentation a été restreinte à seulement 1 heure à partir de 13 h 30 pendant 6 jours consécutifs (jours 1 à 6). La nourriture a été de nouveau refusée le 7^e jour. Les données représentent les moyennes $\pm$ ETM de l'activité motrice mesurée toutes les heures, obtenues à partir de 7 rats par groupe. La colonne en pointillé indique la période d'alimentation. Δ = jour -1; $\circ$ = jour 6; $\bullet$ = jour 7.

Figure 5: Effets de l'aniracétam sur les rythmes moteur circadiens et d'activité d'anticipation associée à l'instant d'alimentation chez des rats âgés. L'aniracétam a été administré par voie orale à des rats immédiatement après la fin de l'alimentation une fois par jour, pendant 7 jours consécutifs (jours 1 à 7). Les données représentent les moyennes $\pm$ ETM, obtenues à partir de 5-6 rats par groupe. La colonne en pointillé indique la période d'alimentation. $\circ$ = jour 6; $\bullet$ = jour 7.

Figure 6: Variations diurnes et nocturnes du sommeil paradoxal (SP), du sommeil lent (SL) et de la température cérébrale chez des rats RSHSA et des rats Wistar Kyoto (WKY) d'âge correspondant. Les données représentent les moyennes $\pm$ ETM de chaque variable, mesurées toutes les heures.

Figure 7: Effets de l'administration répétée d'aniracétam sur le SP, le SL et la température cérébrale chez des rats RSHSA. L'aniracétam a été adminis-

tré par voie orale aux animaux deux fois par jour (9 h 00 et 20 h 00) pendant 5 jours consécutifs, et les données après les 9^e et 10^e doses sont représentées.

5 A la fois le N-anisoyl-GABA et l'acide p-anisique sont des composés chimiques connus. Le N-anisoyl-GABA peut être synthétisé par les procédés décrits dans le brevet ES-84-538772. L'acide p-anisique peut être préparé par les procédés décrits dans *Journal of American Chemical Society*
10 78, 907-909 (1956), et peut également être acquis auprès de Sigma Chem. Co. (St. Louis, U.S.A.), Lancaster Synthesis Ltd. (Lancashire, Royaume-Uni), Wako-Pure Chem. Inc. Ltd. (Osaka, Japon), etc.

 Le N-anisoyl-GABA et l'acide p-anisique peuvent
15 être utilisés chacun sous la forme d'une composition pharmaceutiquement acceptable. La composition peut être mise sous forme de comprimés, comprimés enrobés, dragées, gélules, capsules de gélatine molle, ainsi qu'en solution, émulsion ou suspension. La composition résultante peut
20 être administrée par voie orale. En outre, cette composition peut être mise sous forme de suppositoires pour administration rectale, ou sous une forme injectable qui peut être administrée par voie parentérale.

 Lorsqu'on prépare des compositions solides orales,
25 telles que des comprimés, comprimés enrobés, dragées ou gélules, le N-anisoyl-GABA ou l'acide p-anisique peuvent être chacun formulés conjointement avec des véhicules organiques ou minéraux pharmaceutiquement inertes, tels que le lactose, le maïs ou l'amidon de maïs et leurs dérivés, le talc, l'acide stéarique et ses bases ou sels, etc.
30

 Lorsqu'on prépare des produits sous forme de gélules ou de capsules de gélatine molle, on peut convenablement utiliser, par exemple, des huiles végétales, des cires, des graisses, des huiles, des gels, des polyols
35 liquides ou semi-solides, etc.

Lorsqu'on prépare des produits liquides et des sirops, on peut utiliser convenablement des véhicules, par exemple, l'eau, des polyols, le saccharose, le sucre inverti, le glucose, etc.

- 5 Lorsqu'on prépare des produits injectables, on peut utiliser convenablement des véhicules, par exemple, l'eau, des alcools, des polyols, des glycérols, des huiles végétales, etc.

- 10 Lorsqu'on prépare des suppositoires, on peut utiliser convenablement des véhicules, par exemple, une huile végétale, une cire, des huiles, des gels ou des polyols liquides, etc. En outre, ces compositions peuvent être utilisées en association avec des antiseptiques, solvants, stabilisants, humectants, émulsifiants, édulcorants, des
15 agents permettant de modifier la pression osmotique, des tampons et des antioxydants, ainsi qu'une autre substance thérapeutiquement active.

- 20 La voie d'administration de la composition ci-dessus n'est pas destinée à être limitée, et il sera possible de la modifier de façon appropriée en fonction des formes galéniques, de l'âge, du sexe, des symptômes du patient, etc.

- 25 La voie d'administration, la dose et le nombre d'administrations peuvent être modifiés convenablement en fonction de l'âge, du poids et des symptômes du patient. Dans le cas de l'administration orale, la posologie va normalement de 1 à 300 mg/kg (de préférence de 3 à 30 mg/kg) par sujet adulte et par jour, et cette dose peut être administrée en une fois ou en doses fragmentées.

- 30 Lorsqu'on a administré du N-anisoyl-GABA ou de l'acide p-anisique à des rats par voie orale, la toxicité aiguë (DL_{50}) du N-anisoyl-GABA était supérieure à 5 000 mg/kg chez les deux sexes, et celle de l'acide p-anisique était de 1,813 et 2,124 mg/kg chez les mâles et
35 les femelles, respectivement. Lorsque ces deux substances

actives étaient administrées de façon répétée par voie orale à des rats pendant une période de 4 semaines, on n'a pas constaté jusqu'à 600 mg/kg de toxicité sub-aiguë, telle qu'une létalité et une anomalie dans les tests
5 hématologiques, hémato-biochimiques et toxico-pathologiques.

Les effets d'accroissement de la libération d'ACh par le N-anisoyl-GABA et l'acide p-anisique, et les effets d'atténuation des troubles du rythme circadien et des
10 troubles du sommeil par la 1-p-anisoyl-2-pyrrolidinone sont exposés ci-dessous.

La présente invention est illustrée plus en détail à l'aide des exemples descriptifs et non limitatifs ci-après.

15

Exemple 1

Essai montrant l'effet de stimulation de la libération de l'ACh

Animaux expérimentaux: Rats mâles spontanément hypertendus, susceptibles d'être victimes d'une attaque
20 (RSHSA), âgés de 13 semaines, qui avaient reçu une solution de NaCl à 1 % au lieu d'eau pendant 5 semaines avant l'essai.

Méthode expérimentale: Les RSHSA ont été anesthésiés et on a placé une canule-guide dans le thalamus, l'hippocampe
25 dorsal et le cortex préfrontal. Après rétablissement, on a inséré une sonde concentrique de microdialyse dans la canule-guide, et on a perfusé une solution de Ringer normale contenant 10^{-5} M d'ésérine (Sigma, St. Louis, USA), à un débit constant de 2 μ l/min, en condition de déplacement
30 libre. On a dissous du N-anisoyl-GABA ou de l'acide p-anisique dans la solution de Ringer, à des concentrations finales de 10^{-7} , 10^{-6} et 10^{-5} M, et chaque substance active a été perfusée pendant 20 minutes à travers la même sonde. On a recueilli les dialysats toutes les 20 minutes
35 et on les a injectés dans un système de chromatographie

liquide à haute pression, pour déterminer quantitativement les taux d'ACh extracellulaire. La libération d'ACh a été exprimée par la variation en pourcentage par rapport à la moyenne de trois échantillons stables consécutifs recueillis avant la perfusion du médicament.

Résultats de l'essai: Le N-anisoyl-GABA augmentait de 32 %, 48 % et 70 % la libération d'ACh, et l'acide p-anisique l'augmentait de 22 %, 51 % et 61 % dans le thalamus (figure 1), l'hippocampe dorsal (figure 2) et le cortex préfrontal (figure 3), respectivement. En revanche, on n'a constaté aucun effet de la 1-p-anisoyl-2-pyrrolidinone dans aucune région cérébrale. En conséquence, le N-anisoyl-GABA et l'acide p-anisique ont été considérés, en tant que métabolites majeurs de la 1-p-anisoyl-2-pyrrolidinone, comme étant des substances actives contribuant à l'activation des neurones cholinergiques centraux (accroissement de la libération d'ACh).

Exemple 2

Essai visant à déterminer l'effet d'amélioration du rythme circadien perturbé

Animaux expérimentaux: Rats Wistar mâles âgés de 6 semaines (groupe jeune) et âgés d'environ 30 mois (groupe âgé).

Méthode expérimentale: Les animaux étaient logés individuellement et avaient un libre accès à la nourriture et à l'eau. Après un jeûne pendant 24 heures (jour 0), la prise de nourriture a été astreinte à seulement 1 heure par jour, à partir de 13 h 30, pendant 6 jours consécutifs. La nourriture a été de nouveau refusée le 7^e jour, et on a étudié l'activité d'anticipation circadienne motivée par la nourriture. On a administré par voie orale de la 1-p-anisoyl-2-pyrrolidinone à 30 et 100 mg/kg ou le véhicule, immédiatement après l'instant d'alimentation, une fois par jour pendant 7 jours consécutifs. On a mesuré dans chaque cage l'activité motrice spontanée.

Résultats de l'essai: Chez les rats âgés, l'activité d'anticipation motivée par la nourriture au 7^e jour était nettement atténuée par comparaison avec celle des rats jeunes (figure 4), ce qui suggère une anomalie dans la régulation du rythme circadien et une déficience de l'aptitude à se conformer au temps avec l'âge. L'administration orale répétée de 1-p-anisoyl-2-pyrrolidinone, mais non du véhicule, améliorait sensiblement l'activité d'anticipation amoindrie chez les rats âgés (figure 5).

5

Exemple 3

Essai montrant l'effet d'amélioration du profil de sommeil perturbé

Animaux expérimentaux: RSHSA mâles âgés de 13 semaines, ayant reçu une solution de NaCl à 1 % au lieu d'eau pendant 5 semaines, et rats Wistar Kyoto (WKY) au même âge.

Méthode expérimentale: Les animaux ont été anesthésiés, et on a implanté dans le cortex cérébral des électrodes pour électro-encéphalogramme (EEG) et un capteur de la température cérébrale, et on a implanté dans le muscle cervical postérieur des électrodes pour électromyogramme (EMG).

Toutes les variables ont été enregistrées en continu pendant 7 jours, et les états comportementaux des rats ont été classés en état de veille, SP, SL, par analyse de l'amplitude et de la fréquence des ondes d'EEG et EMG. On a administré de la 1-p-anisoyl-2-pyrrolidinone à 15 mg/kg ou du véhicule, par voie orale, deux fois par jour (matin et soir) pendant 5 jours consécutifs.

Résultats de l'essai: Par comparaison avec les WKY témoins, les RSHSA manifestaient une diminution du SP pendant la période éclairée (période de sommeil) et une augmentation du SP et une diminution de la température cérébrale pendant la période sombre (période active), indiquant une perturbation du rythme sommeil-éveil (figure 6). L'administration orale répétée de 1-p-anisoyl-2-pyrrolidinone, mais non du véhicule, atténuait le SP

35

diurne réduit chez les RSHSA (figure 7).

Sur la base des résultats ci-dessus, on peut conclure que le N-anisoyl-GABA ou l'acide p-anisique sont utiles pour remédier à divers symptôme neuropsychiatriques, tels que les troubles du rythme circadien, les troubles du sommeil, les troubles de déficit de l'attention et les comportements à problèmes (délire et vagabondage nocturne), qui sont constatés non seulement dans des maladies cérébro-vasculaires (à savoir l'hémorragie et l'infarctus cérébraux), mais également dans la dégénérescence neuronale (à savoir la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la maladie de Steele-Richardson) et le syndrome hyperkinétique (maladie d'hyperactivité déficitaire de l'attention). En outre, l'effet combiné du N-anisoyl-GABA et de l'acide p-anisique peut être raisonnablement attendu, comme chaque effet individuel.

Exemple 4

Préparation de compositions pharmaceutiques

Les préparations pharmaceutiquement acceptables données ci-dessous ne sont que des exemples appropriés et ne doivent pas être considérées comme limitatives en aucune façon des compositions pharmaceutiques de la présente invention.

4.1. Préparation d'un comprimé contenant du N-anisoyl-GABA

On prépare un comprimé contenant 100 mg de N-anisoyl-GABA, par la méthode suivante, en utilisant les compositions suivantes (par comprimé).

Composition A:

N-anisoyl-GABA	100 mg
Lactose	20 mg
Kollidon CL (BASF)	15 mg
Amidon de maïs	30 mg
Avicel PH 101 (Asahi Chemical Co. Ltd.)	50 mg

Composition B:

	Polyvinylpyrrolidinone K-90	5 mg
	Acide silicique anhydre léger	18 mg
	Stéarate de magnésium	2 mg
5	Total	240 mg

Un mélange de composition A décrit ci-dessus est malaxé dans une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidinone K-90 à 8 %. Après séchage à 60°C, on y incorpore la composition B. Le mélange est mis sous forme d'un comprimé circulaire pesant 240 mg et ayant un diamètre de 8 mm.

4.2. Préparation d'un comprimé contenant de l'acide p-anisique

On prépare un comprimé contenant 100 mg d'acide p-anisique par la méthode suivante, en utilisant les compositions suivantes (par comprimé).

Composition A:

	acide p-anisique	100 mg
	Lactose	20 mg
	Kollidon CL (BASF)	15 mg
20	Amidon de maïs	30 mg
	Avicel PH 101 (Asahi Chemical Co., Ltd.)	50 mg

Composition B:

	Polyvinylpyrrolidinone K-90	5 mg
	Acide silicique anhydre léger	18 mg
25	Stéarate de magnésium	2 mg
	Total	240 mg

Un mélange de composition A décrit ci-dessus est malaxé dans une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidinone K-90 à 8 %. Après séchage à 60°C, on y incorpore la composition B. Le mélange est transformé en un comprimé circulaire pesant 240 mg et ayant un diamètre de 8 mm.

4.3. Préparation d'une gélule contenant du N-anisoyl-GABA

On prépare une gélule contenant 100 mg de N-anisoyl-GABA par la méthode suivante, en utilisant les compositions suivantes (par gélule).

Composition A:

N-anisoyl-GABA	100 mg
Lactose	20 mg
Kollidon CL (BASF)	2 mg
5 Amidon de maïs	53 mg

Composition B:

Polyvinylpyrrolidinone K-90	5 mg
Avicel PH 101 (Asahi Chemical Co., Ltd.)	18 mg
Stéarate de magnésium	2 mg
10 Total	200 mg

Un mélange de composition A décrit ci-dessus est malaxé dans une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidinone K-90 à 8 %. Après séchage à 60°C, on y incorpore la composition B. On verse le mélange dans une capsule de gélatine n° 3, pour obtenir une gélule contenant 200 mg.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de l'acide N-anisoyl- γ -amino-butyrrique (N-anisoyl-GABA) ou de l'acide p-anisique pour la préparation d'une composition pharmaceutique comprenant
5 du N-anisoyl-GABA ou de l'acide p-anisique, et destinée à augmenter la libération d'acétylcholine cérébrale.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est destinée au traitement de troubles du rythme circadien, de troubles
10 du sommeil, de troubles de déficit de l'attention et de comportements à problèmes.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le N-anisoyl-GABA ou l'acide p-anisique, en tant que composant actif, est présent en
15 une dose unitaire de 1 à 300 mg/kg par adulte par jour.

4. Composition pharmaceutique pour augmenter la libération d'acétylcholine cérébrale, comprenant du N-anisoyl-GABA ou de l'acide p-anisique en tant que composant actif, et un véhicule thérapeutiquement inerte.

20 5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, pour le traitement de troubles du rythme circadien, de troubles du sommeil, de troubles de déficit de l'attention et de comportements à problèmes.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 4 ou 5, caractérisée en ce que le composant actif N-anisoyl-GABA ou acide p-anisique est administré à une
25 dose de 1 à 300 mg/kg par adulte par jour.

Fig. 1

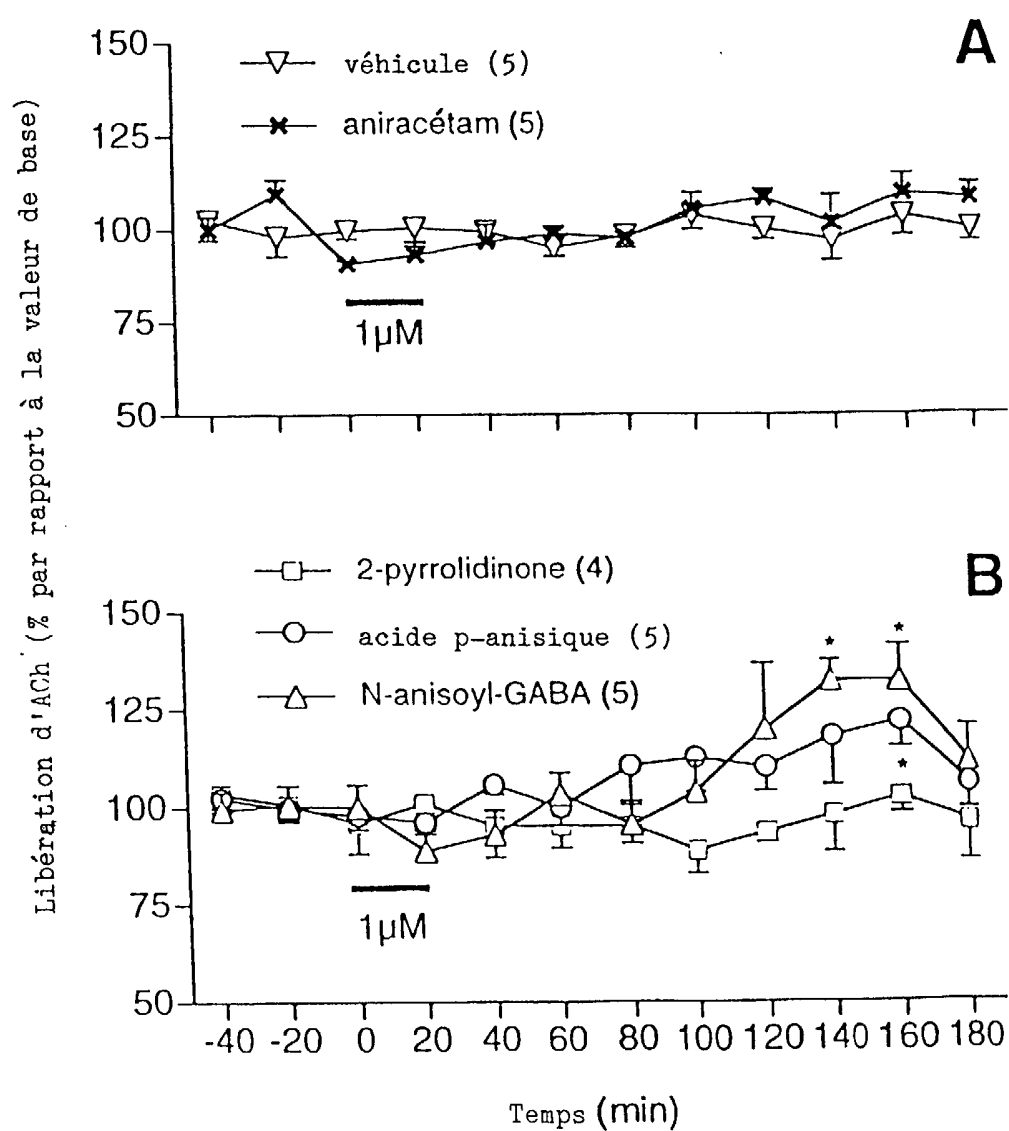


Fig. 2

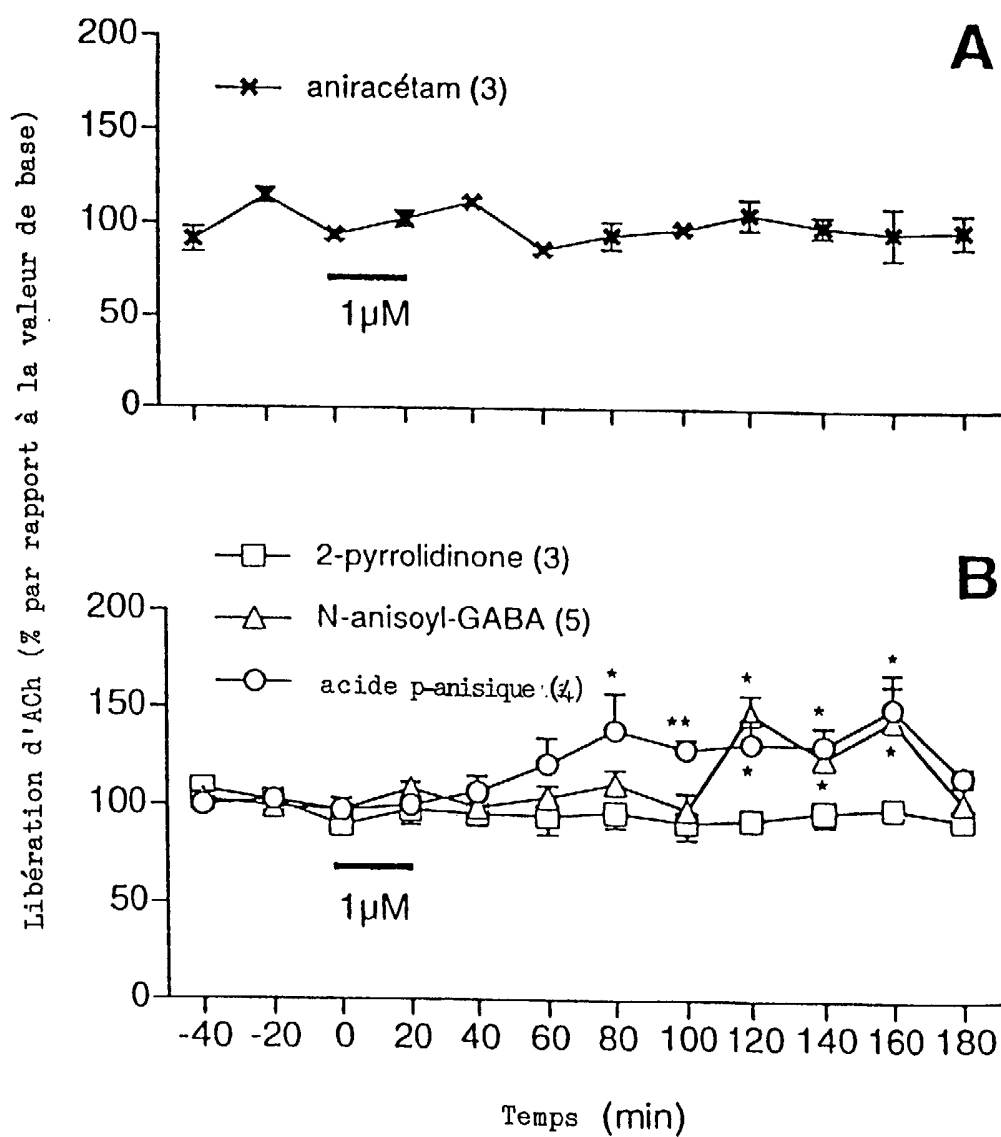


Fig. 3

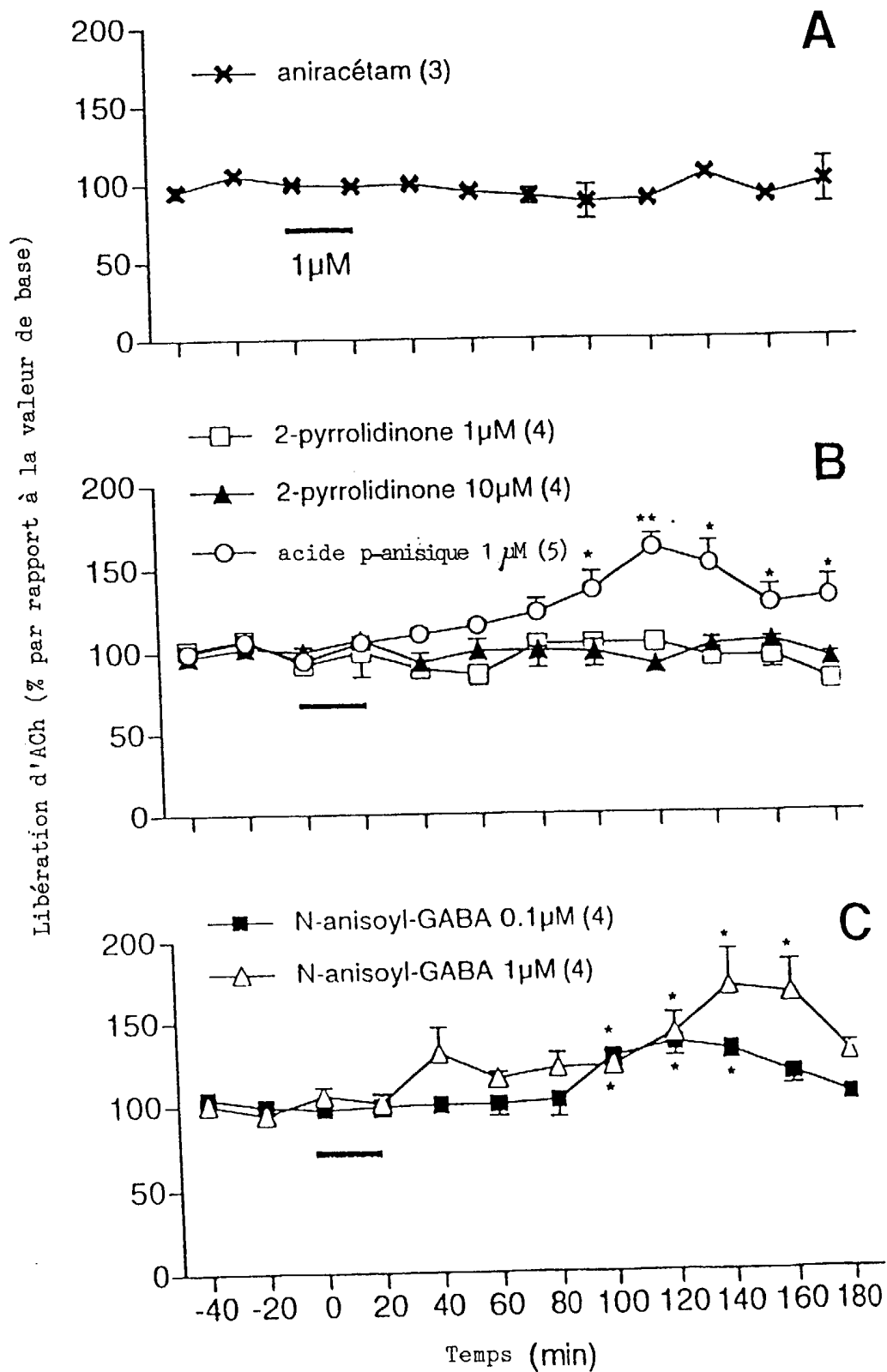


Fig. 4

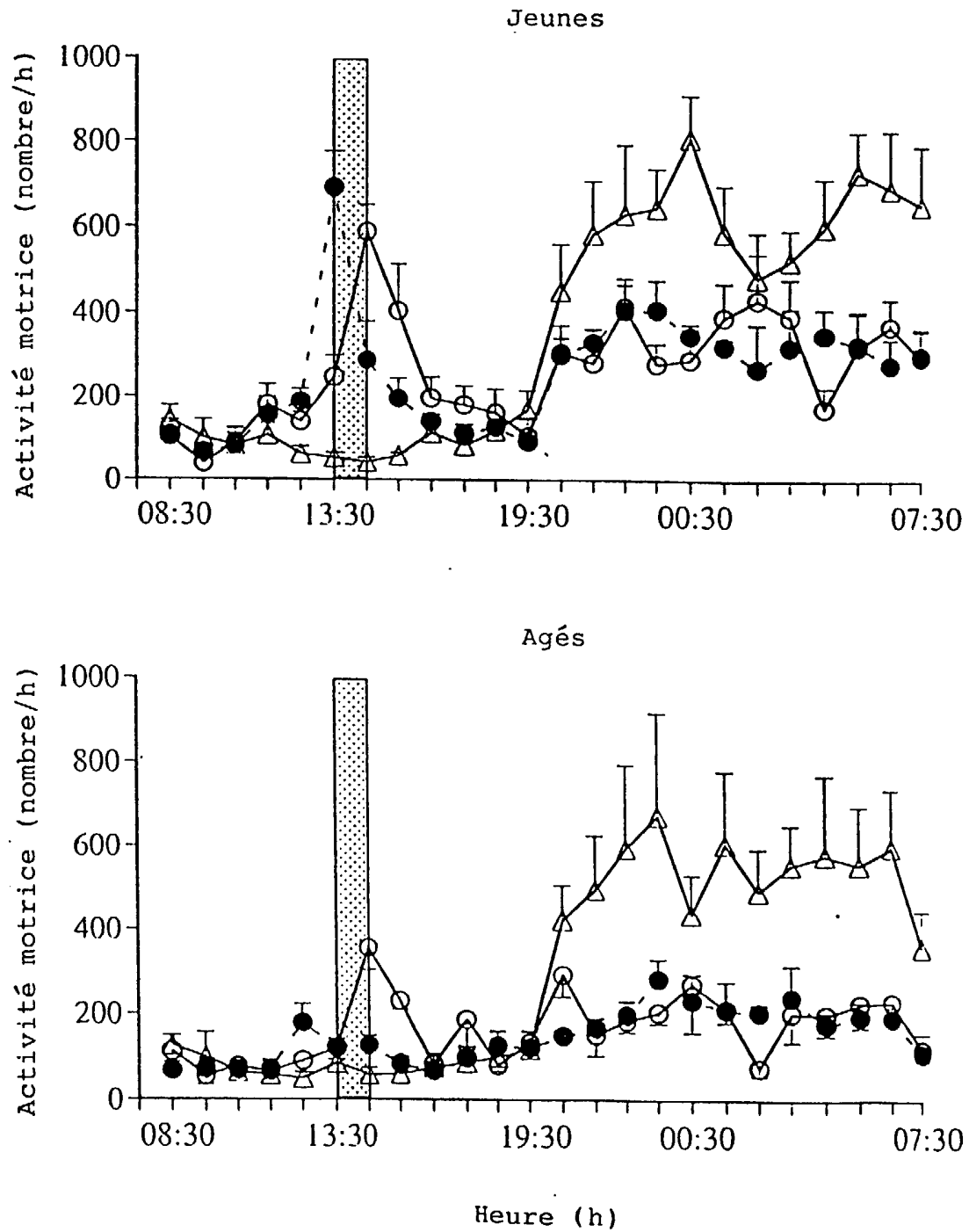


Fig. 5

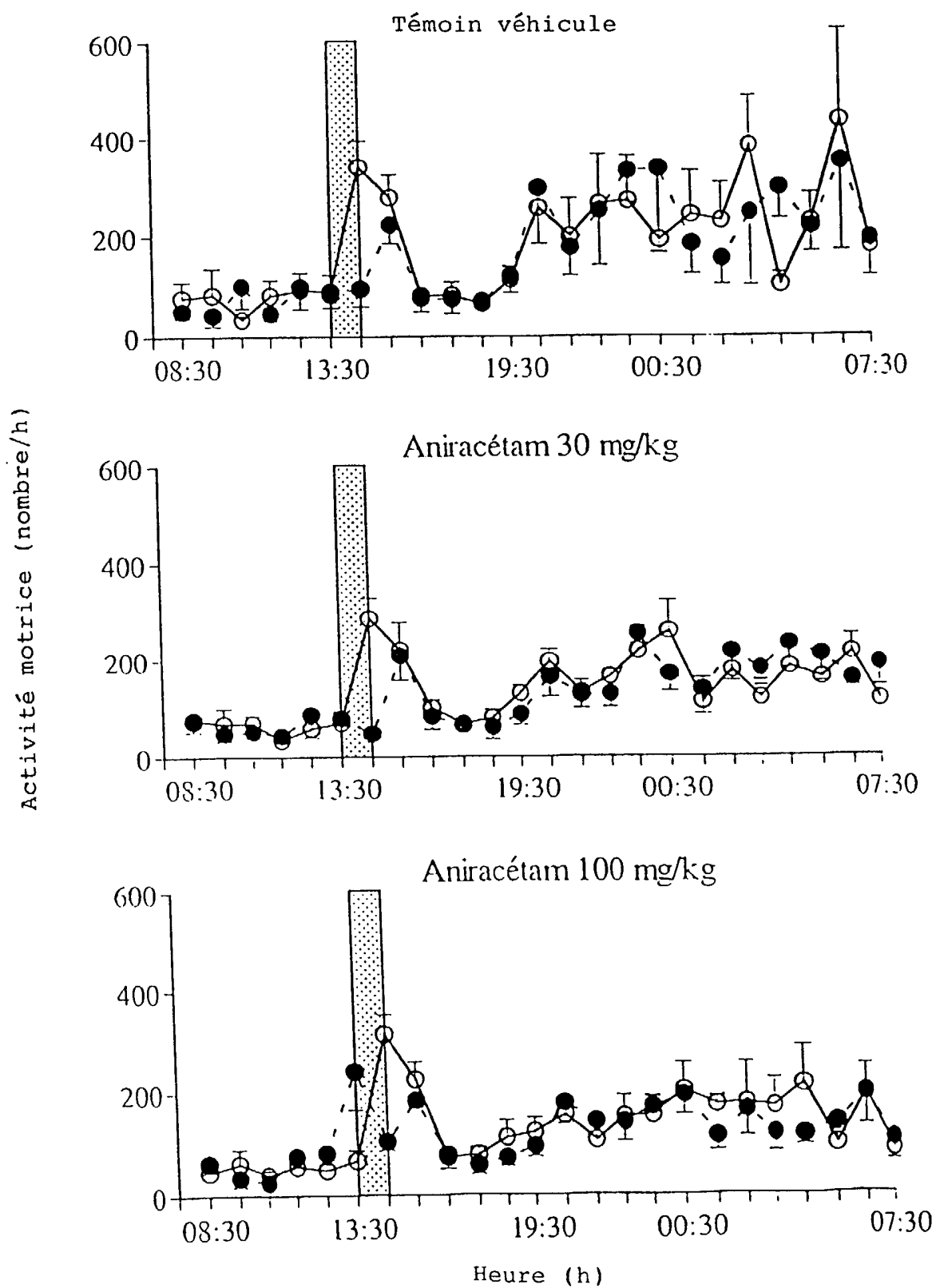


Fig. 6

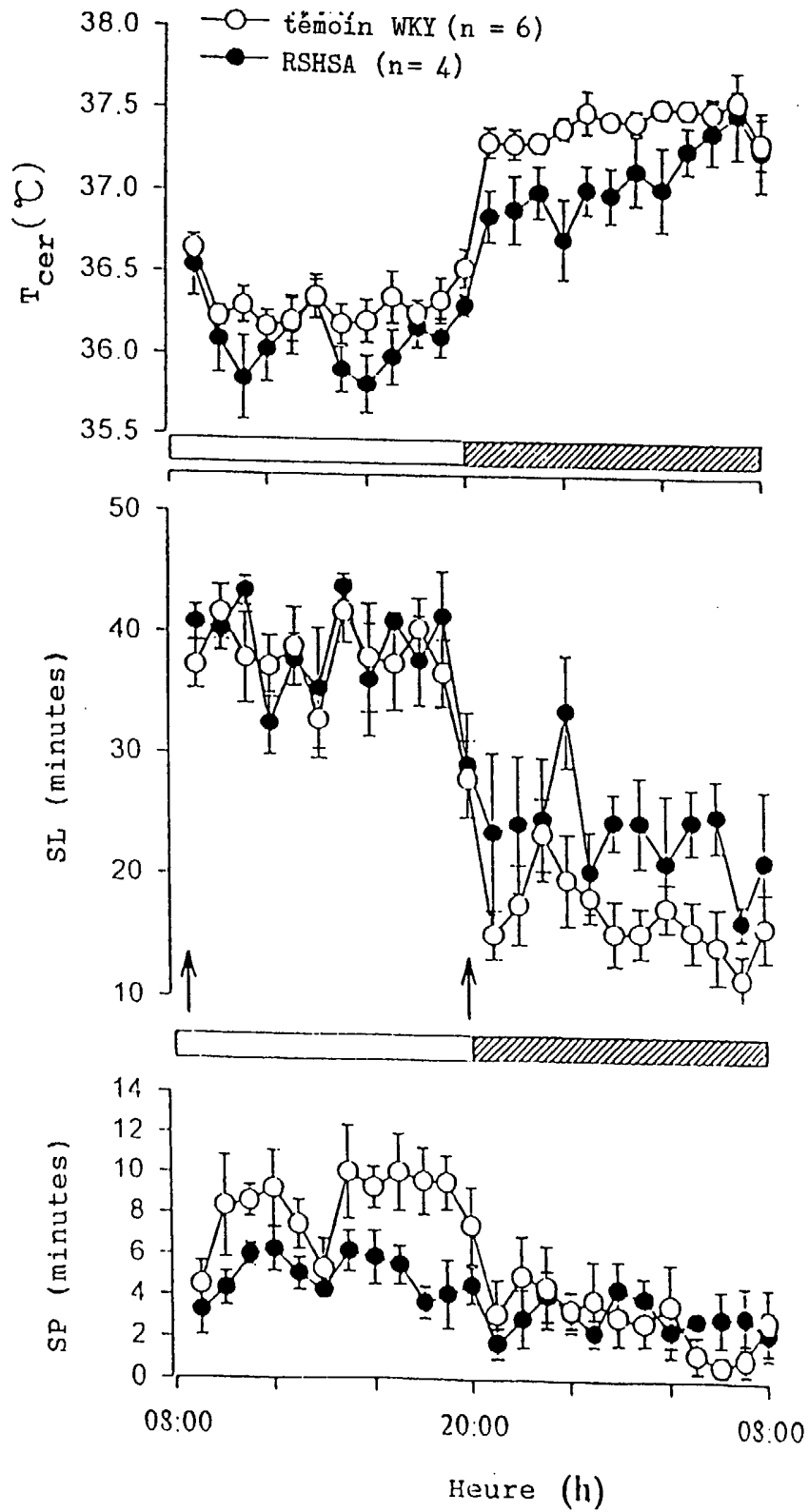
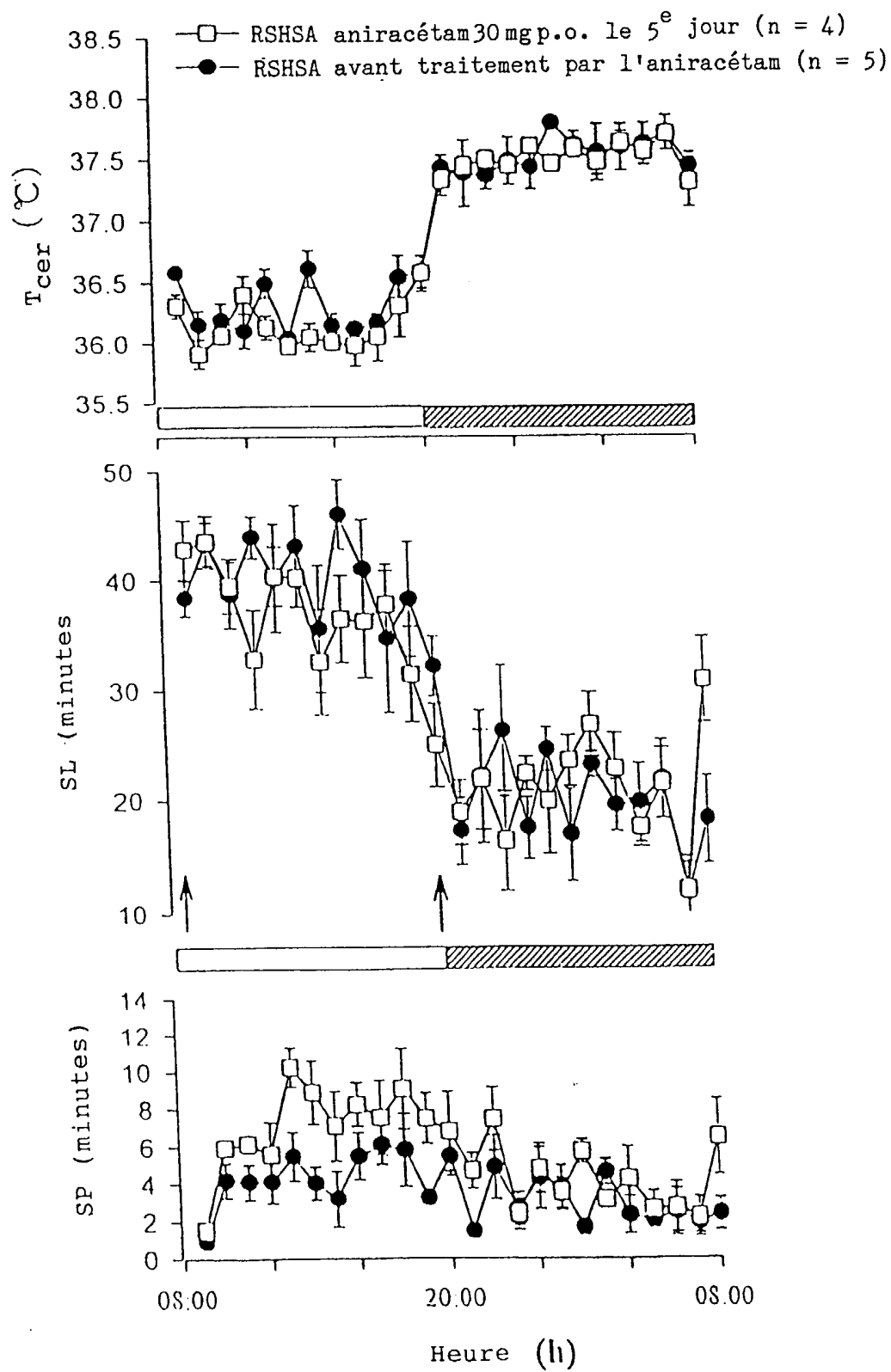


Fig. 7





établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande nationale

BO 8001
BE 20000294

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CI.7)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
P,X	SHIRANE M ET AL: "Group II metabotropic glutamate receptors are a common target of N- anisoyl - GABA and 1S,3R-ACPD in enhancing ACh release in the prefrontal cortex of freely moving SHRSP." NEUROPHARMACOLOGY, (2000 MAR 3) 39 (5) 866-72. , XP000978535 * le document en entier * ---	1-6	A61K31/192 A61K31/197 A61P25/00
P,X	NAKAMURA K ET AL: "Activation of the reticulothalamic cholinergic pathway by the major metabolites of aniracetam." EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1999 SEP 10) 380 (2-3) 81-9. , XP000978536 * le document en entier * ---	1-6	
P,X	KIMURA, M. (1) ET AL: "An acetylcholine releaser, aniracetam, restores REM sleep impairment in stroke-prone spontaneous hypertensive rats." SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS., (1999) VOL. 25, NO. 1-2, PP. 2144. MEETING INFO.: 29TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE. MIAMI BEACH, FLORIDA, USA OCTOBER 23-28, 1999 SOCIETY FOR NEUROSCIENCE. , XP000979635 * le document en entier * ---	1-6	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CI.7) A61K
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 janvier 2001		Hoff, P	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 8001
BE 20000294

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.C1.7)
P,X	SHIRANE, M. ET AL: "N- anisoyl - GABA -induced acetylcholine release in the brain of SHRSP and possible involvement of group II metabotropic glutamate receptors" INT. CONGR. SER. (2000), 1200(FRONTIERS OF THE MECHANISMS OF MEMORY AND DEMENTIA), 205-206 , XP000978533 * le document en entier * ---	1-6	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.C1.7)
X	NAKAMURA K ET AL: "Apomorphine-induced hypoattention in rats and reversal of the choice performance impairment by aniracetam." EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1998 JAN 26) 342 (2-3) 127-38. , XP000978537 * le document en entier * ---	1-6	
X	NAKAMURA K. ET AL: "Scopolamine model of delirium in rats and reversal of the performance impairment by aniracetam." DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, (1998) 43/2 (85-97). , XP000978544 * le document en entier * ---	1-6	
X	TANAKA Y. ET AL: "Aniracetam attenuates the 5-HT2 receptor-mediated head-twitch response in rodents as a hallucination model." DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, (1998) 44/4 (131-139). , XP000978543 * le document en entier * --- -/--	1-6	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 janvier 2001		Hoff, P	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

1
EPO FORM 1503 03 B2 (P04C48)



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 8001
BE 20000294

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.C1.7)
X	NAKAMURA, KAZUO (1) ET AL: "Palliative action of aniracetam on central serotonergic abnormalities revealed as performance impairments in a choice reaction task in rats." JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1999) VOL. 79, NO. SUPPL. 1, PP. 240P. MEETING INFO.: 72ND ANNUAL MEETING OF THE JAPANESE PHARMACOLOGICAL SOCIETY SAPPORO, JAPAN MARCH 22-25, 1999 JAPANESE PHARMACOLOGICAL SOCIETY. , XP000979606 * le document en entier * ---	1-6	
X	DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HIRATA, KAZUNARI ET AL: "Effects of metabolites of aniracetam on long-term potentiation in mossy fiber-CA3 synapses in the rat hippocampal slices" retrieved from STN Database accession no. 122:96241 XP002157120 * abrégé * & YAKURI TO CHIRYO (1994), 22(4), 1837-43 , ---	1-6	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.C1.7)
Y	GRAZIA GIOVANNINI, MARIA ET AL: "Oxiracetam and aniracetam increase acetylcholine release from the rat hippocampus in vivo." DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, (1993) VOL. 28, NO. 4, PP. 503-509. , XP000978572 * le document en entier * --- -/--	1-6	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 janvier 2001		Hoff, P	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 8001
BE 20000294

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CI.7)
Y	OGISO, TARO ET AL: "Pharmacokinetics of Aniracetam and Its Metabolites in Rats" J. PHARM. SCI. (1998), 87(5), 594-598 , XP000971998 * le document en entier * ---	1-6	
D,A	EP 0 005 143 A (HOFFMANN LA ROCHE) 14 novembre 1979 (1979-11-14) * le document en entier * ---	1-6	
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199823 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1998-255479 XP002157122 & JP 10 081626 A (KAMIYAMA KK), 31 mars 1998 (1998-03-31) * abrégé *	4-6	
X	DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KAMIYAMA, HIROSHI: "Antimicrobial agents containing 4-substituted benzoic acids" retrieved from STN Database accession no. 128:243168 XP002157121 * abrégé * & JP 10 081607 A (KAMIYAMA K. K., JAPAN) 31 mars 1998 (1998-03-31) -----	4-6	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CI.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 janvier 2001		Hoff, P	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arriére-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant	

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 8001
BE 20000294

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

12-01-2001

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0005143 A	14-11-1979	AR 220739 A	28-11-1980
		AT 374787 B	25-05-1984
		AT 99579 A	15-10-1983
		AT 374789 B	25-05-1984
		AT 222383 A	15-10-1983
		AT 374790 B	25-05-1984
		AT 222483 A	15-10-1983
		AT 374791 B	25-05-1984
		AT 222583 A	15-10-1983
		AT 374792 B	25-05-1984
		AT 222683 A	15-10-1983
		AU 525514 B	11-11-1982
		AU 4391679 A	16-08-1979
		BG 29281 A	15-10-1980
		BR 7900684 A	04-09-1979
		CA 1100515 A	05-05-1981
		CS 226182 B	19-03-1984
		CU 21107 B	01-02-1988
		CU 35021 A	04-12-1981
		DD 141828 A	21-05-1980
		DE 2963321 D	02-09-1982
		DE 2966717 D	29-03-1984
		DK 56379 A, B,	11-08-1979
		EG 13873 A	31-12-1982
		EP 0044088 A	20-01-1982
		ES 477587 A	16-01-1980
		ES 483755 A	01-09-1980
		ES 483756 A	16-04-1980
		ES 483757 A	01-09-1980
		ES 483758 A	01-09-1980
		FI 790226 A, B,	11-08-1979
		GR 71464 A	30-05-1983
		HK 6185 A	01-02-1985
		HU 177644 B	28-11-1981
		IE 47831 B	27-06-1984
		IN 150106 A	24-07-1982
		JP 1335958 C	11-09-1986
		JP 54117468 A	12-09-1979
		JP 60059907 B	27-12-1985
		JP 1506872 C	13-07-1989
		JP 61033167 A	17-02-1986
		JP 63055511 B	02-11-1988
		MC 1257 A	14-01-1980
		MT 839 A	24-01-1980
		MY 34085 A	31-12-1985
		NO 790434 A, B,	13-08-1979

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 8001
BE 20000294

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

12-01-2001

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0005143 A		NO 823800 A	13-08-1979
		NO 155577 B	12-01-1987
		NZ 189571 A	06-07-1984
		OA 6180 A	30-06-1981
JP 10081626 A	31-03-1998	AUCUN	
JP 10081607 A	31-03-1998	AUCUN	