

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 13.12.91.

③⑦ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 18.06.93 Bulletin 93/24.

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

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *Société dite: LABORATOIRE L.
LAFON — FR.*

⑦② Inventeur(s) : Lafon Louis.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Cabinet Lavoix.

⑤④ Utilisation du modafinil pour la fabrication d'un médicament ayant un effet anti-ischémique.

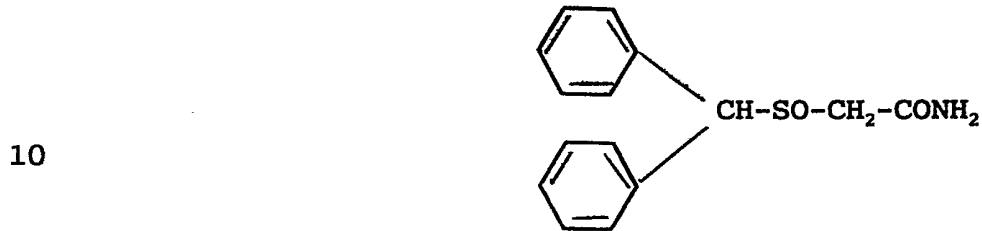
⑤⑦ L'invention concerne l'utilisation du modafinil pour la
fabrication d'un médicament ayant un effet anti-ischémique
utilisable notamment dans le traitement des infractus céré-
braux et des ischémies cérébrales.

FR 2 684 875 - A1



La présente invention concerne une nouvelle utilisation en thérapeutique du modafinil.

Le modafinil ou benzhydrysulfonyl acétamide est
5 un composé de formule



Ce composé et son application thérapeutique
15 comme agent actif sur le système nerveux central ont été décrits dans le brevet FR-A-2 385 693.

On a maintenant découvert que le modafinil possède un effet protecteur vis-à-vis des conséquences tissulaires cérébrales de l'ischémie, qui peut être
20 utilisé en thérapeutique notamment dans le traitement des infarctus cérébraux et ischémies aiguës et chroniques cérébrales.

La présente invention a en conséquence pour objet l'utilisation du modafinil pour la fabrication d'un
25 médicament ayant un effet anti-ischémique au niveau cérébral.

Le médicament anti-ischémique contenant le modafinil peut être présenté notamment sous forme convenant pour l'administration par voie orale.
30 Généralement, les doses administrées peuvent être de 1 mg/kg à 100 mg/kg.

On donnera ci-après des résultats d'essais pharmacologiques mettant en évidence les effets anti-

ischémiques du modafinil.

Effets du modafinil sur les lésions striatales produites chez le rat mâle Sprague Dawley dans la zone cérébrale du néostriatum par la production d'une ischémie aiguë tissulaire locale induite par l'injection in-situ d'endothéline 1 (agent vaso-constricteur).

La méthode expérimentale a été décrite par K. Fuxe et al. (Endothelin-1 induced lesions in the brain as a new model of focal ischemia, Conn PM (ed) Methods in Neurosciences, Vol. 7). Brièvement, les rats sont anesthésiés et placés sous assistance respiratoire. La tête des rats est placée dans un cadre pour stéréotaxis. Trois éléments sont implantés localement dans le néostriatum :

- 1) une aiguille pour pratiquer les micro-injections d'endothéline -1 (ET-1);
- 2) une sonde de microdialyse pour réaliser les microprélèvements pour les dosages biochimiques de l'acide lactique et de l'acide pyruvique libérés dans les espaces extracellulaires, et finalement
- 3) une micro-sonde laser Doppler destinée à la mesure du flux sanguin dans la zone lésionnelle.

La pression artérielle systémique est mesurée en périphérie par un capteur de pression.

Les conséquences histo-pathologiques sur le néostriatum sont déterminées sur le cerveau des animaux prélevé, après le sacrifice des animaux, sept jours après l'induction de l'infarctus local par l'injection d'endothéline -1. Le volume de la lésion est mesuré par l'intermédiaire d'un analyseur d'image assisté par un ordinateur suivant la technique décrite par Agnati et al. (Neuroscience, 1988, 26, 461-478) et Zoli et al. (Develop. Brain Res. 1980, 51, 45-61). Des coupes anatomopathologiques sont effectuées avec un ultramicrocryotome sur la totalité du néostriatum tous

les 100 μm avec une épaisseur de coupe de 14 μm . Les neurones sont colorés par le crésyl violet (coloration de Nissl), et les cellules gliales par coloration immuno-chimique de la protéine fibrillaire acide gliale (GFAP = glial fibrillary acidic protein).

Le modafinil est administré quotidiennement par voie intrapéritonéale aux doses de 10, 30 et 100 mg/kg, pendant une période de sept jours avec la première injection 30 minutes avant l'injection d'endothéline 1 à la dose de 1 $\mu\text{g/ml}$.

En plus ont été effectuées des analyses biochimiques (acide lactique et pyruvique), ainsi qu'une étude comportementale par observation des mouvements rotatoires ipsilatéraux induits par injection intrapéritonéale d'apomorphine (1 mg/kg).

Le tableau I montre l'effet du modafinil sur le volume tissulaire de la lésion exprimé en mm^3 . Les doses de 30 et 100 mg/Kg produisent une réduction dose dépendante du volume de la lésion ischémique.

TABLEAU I

Traitement (i.p.)	Dose (mg/kg)	n	Volume de lésion (mm^3)	
			Crésyl violet	GFAP IR
Solvant		5	11,11 $\pm$ 1,45	18,26 $\pm$ 1,42
Modafinil	10	5	9,05 $\pm$ 0,39	14,18 $\pm$ 1,31
Modafinil	30	4	5,49 $\pm$ 1,09	9,01 $\pm$ 0,80
Modafinil	100	5	3,07 $\pm$ 0,68	4,46 $\pm$ 0,62

Les études anatomo et histopathologiques montrent que les neurones, notamment dans la périphérie immédiate de la zone de nécrose tissulaire, sont plus

nombreux par rapport aux animaux témoins et présentent une trophicité cellulaire comparable aux neurones des zones non ischémiées. D'autre part, l'infiltration gliale lésionnelle et périlésionnelle est moins intense chez les animaux traités par le modafinil.

Le tableau II résume les résultats des mesures du flux sanguin dans le néostriatum, et les mesures de pression artérielle systolique en périphérie. Ces données montrent que le modafinil n'a aucun effet sur le flux sanguin. Ainsi, l'effet anti-ischémique du modafinil est indépendant d'une action sur la perfusion tissulaire locale et n'est pas lié à un effet hémodynamique.

TABLEAU II

Temps après injection de ET-1 % variation								
Traitement (i.p.)	Dose (mg/kg)	10	20	40	60	80	100	120
Flux sanguin								
Solvant (n=6)		-14,8±3,9	-52,0±15,1	-44,1±12,2	-35,9±5,9	-34,2±5,9	-32,7±5,3	-32,7±5,5
Modafinil (n=6)	100	-31,8±15,5	-38,6±11,5	-36,5±9,2	-38,2±12,3	-30,0±11,8	-21,2±12,5	-18,5±13,8
Modafinil (n=5)	30	-13,5±14,1	-28,5±19,4	-31,8±13,4	-42,3±15,8	-39,5±12,8	-31,3±12,6	-27,6±12,9
Modafinil (n=5)	10	-28,3±18,6	-40,4±15,5	-43,4±14,9	-43,8±12,4	-38,9±14,6	-32,5±16,2	-31,7±16,2
Pression artérielle								
Solvant (n=6)		0,8±3,2	-0,7±3,2	0,3±2,3	-0,4±2,7	-3,0±2,2	-0,3±2,0	-1,2±1,9
Modafinil (n=6)	100	-0,2±2,4	-1,7±2,4	1,5±1,5	-2,9±1,1	0,5±1,9	0,5±2,4	-0,5±2,6
Modafinil (n=5)	30	-0,4±1,7	-0,4±2,4	-0,3±2,1	-1,5±1,2	-2,1±3,1	-0,5±2,2	-1,2±3,1
Modafinil (n=5)	10	0,8±1,6	5,3±4,5	4,3±3,8	-0,8±1,9	1,2±2,6	2,1±2,1	-0,4±1,8

Les données biochimiques sont résumées dans le tableau III. Le modafinil entraîne une réaction dose dépendante de l'augmentation, induite par l'endothéline 1, de la libération dans les espaces extracellulaires de l'acide lactique. La concentration extracellulaire de l'acide pyruvique n'est pas modifiée par le modafinil.

TABLEAU III

Lactate						
Traitement	Dose	n	Valeur initiale (nM)	Pic* (%)	Augmentation ASC**	
Solvant		6	257,7±64,4	279,5±59,9	54748±11588	
Modafinil	10	5	250,6±76,4	264,3±105,6	45609±8037	
Modafinil	30	5	254,7±77,0	219,0±66,3	32314±9057	
Modafinil	100	6	265,5±77,5	137,0±45,3	20147±4992	
Pyruvate						
Traitement	Dose	n	Valeur initiale (nM)	Pic* (%)	Augmentation ASC**	Diminution Pic* (%) ASC**
Solvant		6	10,4±2,4	29,7±7,7	220,7±154,5	-30,6±10,7 -209,1±99,0
Modafinil	10	5	9,8±1,4	29,5±13,2	106,6±51,0	-35,2±11,3 -196,3±82,9
Modafinil	30	5	10,7±2,5	35,0±16,0	80,0±34,0	-35,9±5,0 -277,7±142,7
Modafinil	100	6	10,2±2,6	13,0±8,2	99,0±90,1	-24,2±6,6 -101,4±29,9

* Pic = valeur maximale mesurée

** ASC = aire sous la courbe

La réduction de la concentration de l'acide lactique dans les espaces extracellulaires au sein de la zone lésionnelle, alors que la perfusion sanguine est réduite, suggère que le modafinil est responsable d'un effet bénéfique sur l'utilisation de l'oxygène disponible au profit des fonctions et de la trophicité neuronale.

Les études psychocomportementales par mesure des mouvements rotatoires ipsilatéraux induits par l'apomorphine, montrent que le modafinil entraîne une inhibition dose dépendante des mouvements rotatoires ipsilatéraux chez les rats ayant une lésion striatale induite par l'endothéline -1. Cette inhibition est totale à la dose de 100 mg/kg.

Les résultats histo-anatomopathologiques, biochimiques et psychocomportementaux sont concordants et mettent en évidence que le modafinil exerce un effet anti-ischémique par action directe ou indirecte sur la vitalité, la trophicité et les fonctions neuronales, ainsi que par une réduction de la réaction gliale lésionnelle et périlésionnelle.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation du modafinil pour la fabrication d'un médicament ayant un effet anti-ischémique au niveau cérébral.

5 2. Utilisation selon la revendication 1 pour la fabrication d'un médicament sous une forme convenant pour l'administration par voie orale.

 3. Utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2 pour la fabrication d'un médicament
10 destiné au traitement des infarctus cérébraux.

 4. Utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des ischémies cérébrales.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE**RAPPORT DE RECHERCHE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 9115534
FA 465389

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X,D	FR-A-2 385 693 (LABORATOIRE L. FAFON) * Document en entier * -----	1-4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A 61 K 31/00
Date d'achèvement de la recherche 29-04-1992		Examineur THEUNS H.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		