

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 18.07.00.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 25.01.02 Bulletin 02/04.

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

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *LOWENSTEIN WILLIAM* — FR et
SANCHEZ MARIO — FR.

⑦② Inventeur(s) : *LEPERE PREVOT BENEDICTE*,
LOWENSTEIN WILLIAM, *SANCHEZ MARIO* et *DE*
ROTHSCHILD BENJAMIN.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : *CASALONGA ET JOSSE*.

⑤④ COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A BASE DE COCAETHYLENE ET SON UTILISATION POUR LE
TRAITEMENT DE LA DEPENDANCE AUX SUBSTANCES PSYCHOACTIVES.

⑤⑦ La présente invention concerne une composition phar-
maceutique contenant du cocaéthylène en tant qu'ingrédient
actif ainsi que son utilisation pour traiter la dépendance aux
substances psychoactives, notamment à la cocaïne.



Composition pharmaceutique à base de cocaéthylène et son utilisation pour le traitement de la dépendance aux substances psychoactives

5

La présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant du cocaéthylène en tant qu'ingrédient actif ainsi que son utilisation pour traiter la dépendance aux substances psychoactives.

Il existe de nombreuses substances psychoactives telles que l'alcool, les
10 amphétamines, la cocaïne, l'ecstasy, les dérivés opiacés comme l'opium ou l'héroïne, le LSD, le tabac ou le cannabis qui outre leurs effets néfastes sur l'organisme entraînent de fortes dépendances chez les usagers de ces substances.

Ces substances induisent des modifications à plusieurs niveaux du système
15 nerveux central et notamment au niveau de l'ensemble des systèmes dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique. Il est reconnu que les déséquilibres -augmentation comme réduction- de ces systèmes sont par ailleurs à la base d'évolutions pathologiques comme la schizophrénie, les processus dépressifs ou maniaque-dépressifs et probablement impliqués
20 dans la production de phénoménologies hallucinatoires. L'abus des substances psychoactives citées ci-dessus intervient et produit des moments dits féconds ou productifs dans les pathologies sus-citées.

Hormis la prise en charge de patients dépendants aux opiacés par des traitements dit « de maintenance » avec la méthadone et la buprénorphine,
25 il n'existe pas pour l'instant de traitement agoniste spécifique dans le champ des addictions. De nombreuses pistes thérapeutiques ont été suivies telles que l'action agoniste-antagoniste des récepteurs dopaminergiques ou l'action sur le système sérotoninergique. De plus, pour la prise en charge de patients dépendants à la cocaïne, l'utilisation d'anticorps anti-cocaïne
30 ou de vaccin anti-cocaïne a été envisagée.

Toutefois, il n'existe aucun traitement agoniste spécifique pour traiter la dépendance à la cocaïne.

Il apparaît alors important de mettre en évidence un composé actif permettant d'agir comme agoniste par rapport à l'action de la cocaïne, c'est-à-dire agissant sur les mêmes structures et dans le même sens, et de
5 préparer des compositions pharmaceutiques contenant ce composé à titre d'agent actif pour traiter la dépendance aux substances psychoactives.

Le cocaéthylène se lie au transporteur de la dopamine, bloque ainsi la recapture de la dopamine et provoque donc une élévation du taux de la
10 dopamine dans les structures du système nerveux central et notamment le système dopaminergique dont le noyau Accumbens.

La demande de brevet internationale WO 99/56747 décrit des compositions pharmaceutiques utilisées pour le traitement de la dépendance à l'héroïne, aux narcotiques, à la cocaïne, aux amphétamines et à la marijuana, contenant à titre d'ingrédients actifs deux composants
15 neuroleptiques utilisés simultanément : AMPT (alpha-méthyl-para-tyrosine) et Haldoperidol, qui est un composé de la série des butyrophénones. L'Haloperidol agit en tant qu'antagoniste des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques et l'AMPT agit en tant que régulateur négatif du récepteur à la dopamine.
20

La demande de brevet WO 97/42950 décrit une méthode de traitement de la dépendance à la cocaïne et aux amphétamines par l'utilisation d'un composé dérivé du benzomorphane.

Les demandeurs ont découvert de manière surprenante que le cocaéthylène ou ester éthylique de la benzoylecgonine pouvait être utilisé en tant que
25 substance active dans une composition pharmaceutique, en particulier pour traiter la dépendance aux substances psychoactives.

La présente invention concerne l'administration à l'homme, sous une forme galénique acceptable, de cocaéthylène ou ester éthylique de la

benzoylecgonine en tant qu'agent thérapeutique. La présente invention a ainsi pour objet une composition pharmaceutique et un médicament contenant à titre d'agent actif l'ester éthylique de la benzoylecgonine ainsi que leurs utilisations pour traiter la dépendance aux substances
5 psychoactives.

La présente invention a pour principal objet une composition pharmaceutique comprenant à titre d'ingrédient actif, l'ester éthylique de la benzoylecgonine sous forme de base libre ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans un milieu pharmaceutiquement
10 acceptable.

La composition pharmaceutique peut contenir de 0, 1 à 50 %, et préférentiellement de 0, 5 à 10 % en poids d'ester éthylique de la benzoylecgonine par rapport au poids total de la composition.

L'ester éthylique de la benzoylecgonine peut être sous forme de base libre
15 ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables généralement utilisés en pharmacie.

Les sels pharmaceutiquement acceptables sont choisis parmi les sels d'acides minéraux ou organiques tels que les chlorhydrate, bromhydrate, nitrate, sulfate, phosphate, formiate, acétate, trifluoroacétate, fumarate, oxalate, tartrate, maléate, citrate, succinate, malate, méthanesulfonate,
20 benzènesulfonate et p-toluènesulfonate, les sels d'acides aminés tels que l'arginine, la lysine, l'ornithine, l'acide aspartique et l'acide glutamique, et les cationrésines carboxylate ou sulfonate.

La cationrésine est une résine échangeuse d'ions capable de lier des ions
25 chargés positivement (cations). La cationrésine permet un relargage lent du cocaéthylène dans l'organisme du patient.

L'ester éthylique de la benzoylecgonine peut donc se trouver sous forme de cationrésine carboxylate.

La composition pharmaceutique peut en outre contenir des excipients tels que le lactose, le sucrose, le D-mannitol, la cellulose cristalline, l'amidon ou tout autre type d'excipients généralement utilisés en pharmacie et des adjuvants pharmaceutiquement acceptables tels que des agents mouillants,

5 isotonisants, émulsifiants, dispersants, stabilisants, solvants, liants, aromatisants, plastifiants, anti-oxydants, substances de mastication, colorants, conservateurs, tampons, adoucissants, ou tout autre type d'adjuvants généralement utilisés en pharmacie.

Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement

10 utilisées dans le domaine considéré.

Bien entendu, l'homme de l'art veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à la composition selon l'invention, de manière telle que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition conforme à l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par

15 l'addition envisagée.

La composition pharmaceutique peut être destinée à l'administration orale, percutanée, buccale, nasale ou tout autre voie d'administration acceptable. Lorsque la composition est destinée à l'administration orale, elle se présente sous forme de solution, gélules, comprimés, sirop ou suspension.

20 Lorsqu'elle est destinée à l'administration percutanée, elle se présente sous la forme de gel ou de dispositif transdermique comme un timbre.

Lorsqu'elle est destinée à l'administration par voie buccale, elle se présente sous forme de gomme à mâcher ou comprimés sublinguaux.

Lorsqu'elle est destinée à l'administration nasale, elle se présente sous

25 forme de spray.

La présente invention a également pour objet un médicament pour traiter la dépendance aux substances psychoactives, comprenant à titre d'ingrédient actif l'ester éthylique de la benzoylecgonine sous forme de base libre ou

de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans un milieu pharmaceutiquement acceptable.

Le médicament peut être utilisé pour traiter la dépendance aux substances psychoactives et notamment la cocaïne, l'alcool, les amphétamines, l'ecstasy, l'héroïne, la morphine, le LSD, le cannabis, le tabac et les
5 narcotiques.

La dose quotidienne de médicament à administrer est variable selon le niveau de la dépendance, la méthode d'administration et le poids du patient. Le dosage unitaire de cette forme administrée à l'homme est
10 compris entre 2 et 1000 milligrammes et de préférence entre 5 et 500 milligrammes par unité de prise. Il peut y avoir entre 5 et 20 prises par jour.

Selon un mode préféré de l'invention, le médicament peut être utilisé pour traiter la dépendance à la cocaïne.

15 Le médicament peut également être utilisé pour traiter les affections concomitantes à l'usage de substances psychoactives, dans le cadre de moments féconds ou productifs des pathologies comme la schizophrénie, la psychose maniaco-dépressive, la paranoïa ou les phénomènes hallucinatoires. Il peut du reste être combiné aux inhibiteurs de récepteurs
20 de la dopamine et/ou aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, en association avec des dérivés opiacés utilisés en thérapeutique ou tout autre traitement régulateur thymique.

La présente invention a également pour objet l'utilisation du cocaéthylène pour la préparation d'un médicament pour traiter la dépendance aux
25 substances psychoactives et plus particulièrement pour traiter la dépendance à la cocaïne, à l'alcool, aux amphétamines, à l'ecstasy, à l'héroïne, à la morphine, au LSD, au cannabis, au tabac ou aux narcotiques et encore plus préférentiellement pour traiter la dépendance à la cocaïne.

Le cocaéthylène peut aussi être utilisé pour la préparation d'un médicament pour traiter les affections mentales concomitantes à l'usage de substances psychoactives dans le cadre de la schizophrénie, de la psychose maniac-dépressive, de la paranoïa et autres psychoses à forme hallucinatoire.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention.

10

15

20

25

30

Exemples de formulations contenant du cocaéthylène

Exemple 1

Gomme à mâcher médicamenteuse

5

Cocaéthylène (P.A.) sous forme de cationrésine carboxylate	10 mg P.A.
Bicarbonate de sodium	10 mg
Carbonate de sodium anhydre	20 mg
Gomme Dreyco®	750 mg
Sorbitol	160 mg
Sorbitol à 70 % cristallisable	40 mg
Glycérol à 85 %	10 mg
Aromatisants en quantité suffisante	

La gomme Dreyco® est composée de :

- 10 - substances synthétiques de mastication : copolymère d'isobutylène et d'isopropène, cire dérivée du pétrole, acétate de polyvinyle, polyéthylène, polyisobutylène.
- plastifiants : esters glycériques de colophane, esters glycériques de colophane polymérisée, huiles végétales hydrogénées, monostéarate de
- 15 glycérol.
- substances insolubles dans l'eau : carbonate de calcium.
- antioxydants : butyl-hydroxy-toluène.

Exemple 2

Dispositif transdermique (« timbre »)

- 5 Le cocaéthylène est présent en quantité suffisante pour une libération pouvant aller de 50 mg à 100 mg pour une application cutanée de 24 heures.

L'enveloppe externe est constituée de film polyester, la couche adhésive est constituée de polyisobutylène de masse moléculaire moyenne, de
10 polyisobutylène de masse moléculaire faible et de polybutène, le support non tissé est constitué de film polyester non tissé et la feuille de protection détachable est constituée de film polyester siliconé.

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant à titre d'ingrédient actif, l'ester éthylique de la benzoylecgonine sous forme de base libre ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans un milieu pharmaceutiquement acceptable.
5
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient de 0, 1 à 50 % en poids d'ester éthylique de la benzoylecgonine par rapport au poids total de la composition.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle
10 contient de 0, 5 à 10 % en poids d'ester éthylique de la benzoylecgonine par rapport au poids total de la composition.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est choisi parmi les sels d'acides minéraux ou organiques tels que les chlorhydrate,
15 bromhydrate, nitrate, sulfate, phosphate, formiate, acétate, trifluoroacétate, fumarate, oxalate, tartrate, maléate, citrate, succinate, malate, méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, les sels d'acides aminés et les cationésines carboxylate ou sulfonate.
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'ester
20 éthylique de la benzoylecgonine est sous forme de cationésine carboxylate.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient des excipients et des adjuvants pharmaceutiquement acceptables.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6,
25 caractérisée en ce qu'elle est destinée à l'administration orale et se présente sous forme de solution, gélules, comprimés, sirop ou suspension.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle est destinée à l'administration percutanée et se présente sous la forme de gel ou dispositif transdermique.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle est destinée à l'administration par voie buccale sous forme de gomme à mâcher ou comprimés sublinguaux.
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle est destinée à l'administration nasale sous forme de spray.
11. Médicament pour traiter la dépendance aux substances psychoactives, comprenant à titre d'ingrédient actif l'ester éthylique de la benzoylecgonine sous forme de base libre ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans un milieu pharmaceutiquement acceptable.
12. Médicament selon la revendication 11 pour traiter la dépendance à la cocaïne, à l'alcool, aux amphétamines, à l'ecstasy, à l'héroïne, à la morphine, au LSD, au cannabis, au tabac ou aux narcotiques.
13. Médicament selon la revendication 11 ou 12 pour traiter la dépendance à la cocaïne.
14. Médicament pour traiter les affections mentales concomitantes à l'usage de substances psychoactives dans le cadre des pathologies telles que la schizophrénie, la psychose maniaco-dépressive et les phénomènes hallucinatoires, comprenant à titre d'ingrédient actif l'ester éthylique de la benzoylecgonine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
15. Utilisation de l'ester éthylique de la benzoylecgonine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament pour traiter la dépendance aux substances psychoactives.
16. Utilisation selon la revendication 15, pour traiter la dépendance à la cocaïne, à l'alcool, aux amphétamines, à l'ecstasy, à l'héroïne, à la morphine, au LSD, au cannabis, au tabac ou aux narcotiques.
17. Utilisation selon la revendication 15 ou 16, pour traiter la dépendance à la cocaïne.

18. Utilisation de l'ester éthylique de la benzoylecgonine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament pour traiter les affections mentales concomitantes à l'usage de substances psychoactives dans le cadre de la schizophrénie, de la psychose maniaco-dépressive, de la paranoïa et autres psychoses à forme hallucinatoire.
- 5

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	BRADBERRY CHARLES W ET AL: "Rapid induction of behavioral and neurochemical tolerance to cocaethylene, a model compound for agonist therapy of cocaine dependence." PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 146, no. 1, 1999, pages 87-92, XP000992247 ISSN: 0033-3158 * le document en entier *	1-17	A61K31/46 A61P25/18 A61P25/30
X	US 4 512 996 A (SOMERS LOWELL) 23 avril 1985 (1985-04-23) * abrégé * * colonne 2, ligne 15 - colonne 4, ligne 19: revendications 1-6; exemples 1,2 *	1-14	
X	CARROLL, F. IVY ET AL: "Cocaine and 3.beta.-(4'-Substituted phenyl)tropane-2.beta.- carboxylic Acid Ester and Amide Analogs. New High-Affinity and Selective Compounds for the Dopamine Transporter" J. MED. CHEM. (1995), 38(2), 379-88 , XP000990413 * abrégé * * page 379, colonne 1, alinéa 1 - colonne 2. alinéa 2; tableau 5 * * page 386, colonne 1, alinéa 2 - colonne 2. alinéa 7 *	1-17	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
X	SCHUELKE, GUY S. ET AL: "Cocaine analgesia: an in vivo structure-activity study" PHARMACOL., BIOCHEM. BEHAV. (1996), 53(1), 133-40 , XP000992135 * abrégé *	1-14	
-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
22 mars 2001		A. Jakobs	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
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 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			

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

2811896

N° d'enregistrement
national

FA 589507
FR 0009408

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	MCCANCE E.F. ET AL: "Cocaethylene: Pharmacology, physiology and behavioral effects in humans." JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, (1995) 274/1 (215-223). , XP000992238 * le document en entier *	1-17	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A	ELSWORTH JOHN D ET AL: "Serotonin involvement in cocaine sensitization: Clues from studies with cocaine analogs." DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, vol. 30, no. 3, 1993, pages 189-200, XP000992240 ISSN: 0272-4391 * le document en entier *	1-17	
A	RAVEN M.A. ET AL: "Comparison of the reinforcing and anxiogenic effects of intravenous cocaine and cocaethylene." EXPERIMENTAL AND CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, (2000) 8/1 (117-124). , XP000992251 * le document en entier *	1-17	
A	HOROWITZ, JUDITH M. ET AL: "Cocaethylene: effects on brain systems and behavior" ADDICT. BIOL. (1999), 4(2), 127-140 , XP000992235 * le document en entier *	1-17	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
22 mars 2001		A. Jakobs	
CATÉGORIE 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 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			

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)