



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2006/09/08

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2007/03/09

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2012/05/15

(30) Priorité/Priority: 2005/09/09 (FR05/09206)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 31/165* (2006.01),  
*A61K 31/5375* (2006.01), *A61P 25/24* (2006.01)

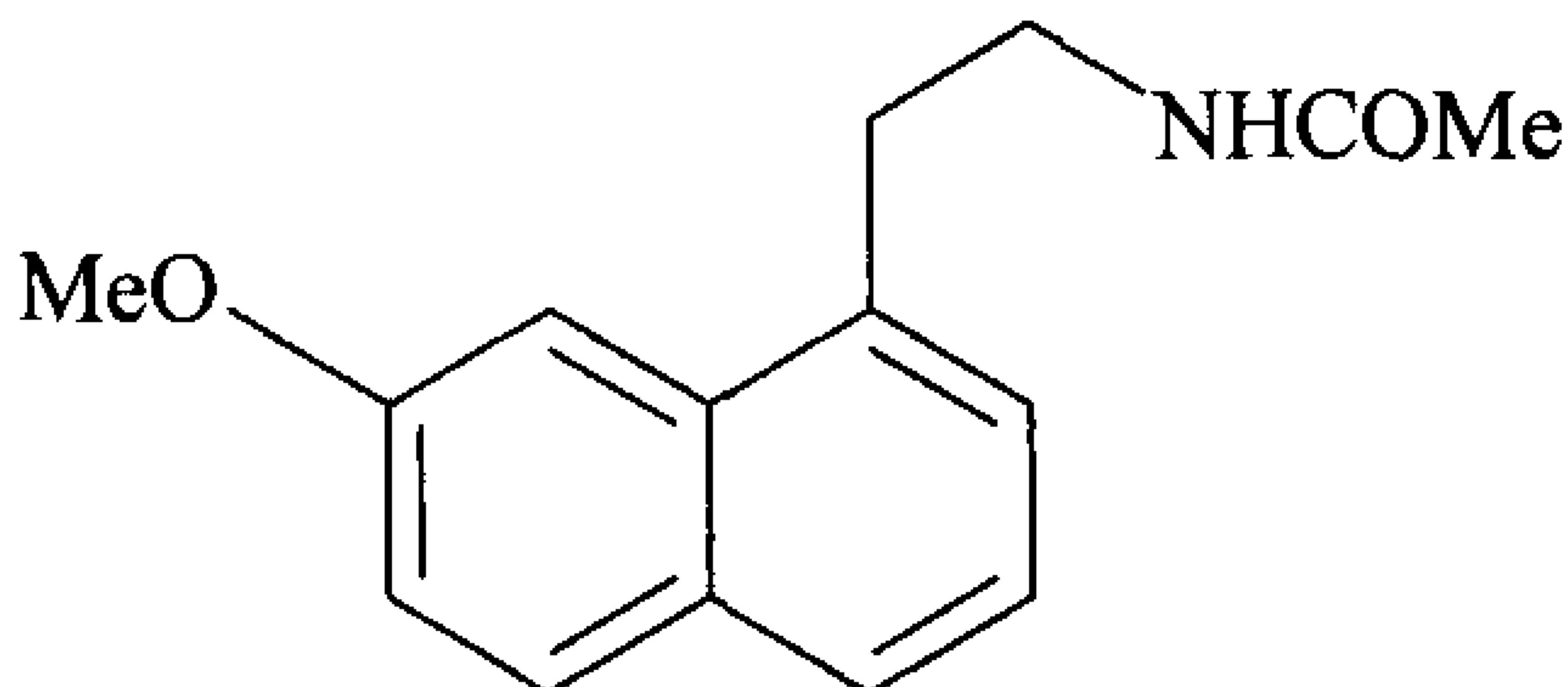
(72) Inventeur/Inventor:  
MOCAER, ELISABETH, FR

(73) Propriétaire/Owner:  
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) Agent: NORTON ROSE CANADA  
S.E.N.C.R.L.,S.R.L./LLP

(54) Titre : ASSOCIATION ENTRE L'AGOMELATINE ET UN INHIBITEUR DE LA RECAPTURE DE LA NORADRENALINE ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT

(54) Title: ASSOCIATION BETWEEN AGOMELATINE AND A NORADRENALINE RECAPTURE INHIBITOR AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THAT CONTAIN IT



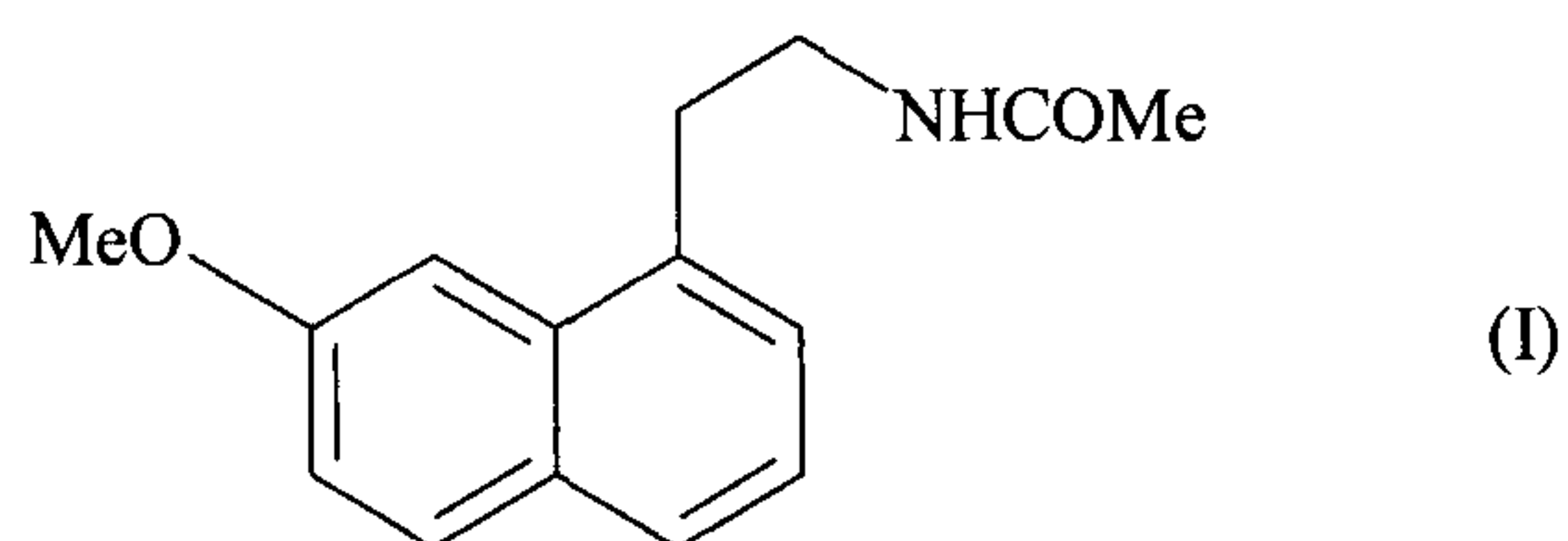
(I)

(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne une nouvelle association entre l'agomélatine ou N-[2-(7- méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I): (voir formule I) ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et un agent inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ou tout agent capable d'augmenter la concentration en noradrénaline au niveau extracellulaire, ainsi que l'utilisation de ladite association pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement de la dépression et plus particulièrement dans le traitement des dépressions résistantes.

**ABRÉGÉ**

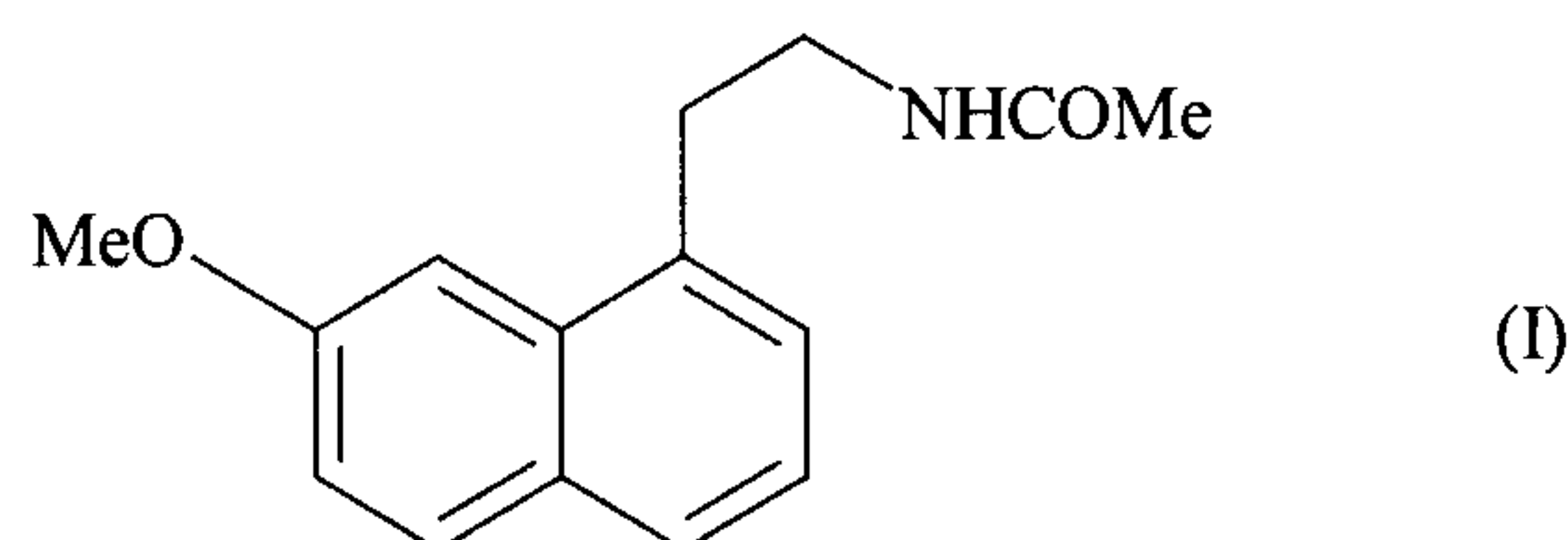
La présente invention concerne une nouvelle association entre l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et un agent inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ou tout agent capable d'augmenter la concentration en noradrénaline au niveau extracellulaire, ainsi que l'utilisation de ladite association pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement de la dépression et plus particulièrement dans le traitement des dépressions résistantes.

**ASSOCIATION ENTRE L'AGOMELATINE ET UN INHIBITEUR DE LA  
RECAPTURE DE LA NORADRENALINE ET LES COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

5 La présente invention concerne une nouvelle association entre l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et un agent inhibiteur de la recapture de la noradrénaline  
10 ou tout agent capable d'augmenter la concentration en noradrénaline au niveau extracellulaire pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement de la dépression et plus particulièrement dans le traitement des dépressions résistantes.

L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide présente la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatoninergique et  
15 d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>. Ces propriétés lui confèrent une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

20 L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 447 285.

La demanderesse a présentement découvert que l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, utilisée en association avec un agent  
25 inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, possédait des propriétés intéressantes permettant de l'utiliser dans le traitement du trouble dépressif majeur, des dépressions saisonnières et plus particulièrement dans le traitement des dépressions résistantes, ainsi

que dans le traitement de la comorbidité psychiatrique associée au trouble de l'humeur :  
anxiété, panique, stress, troubles du sommeil...

Les désordres du système nerveux central comme la dépression et l'anxiété affectent une  
population nombreuse et de tous âges. Bien qu'il existe un grand nombre de molécules  
5 efficaces dans ce domaine, aucune ne permet de guérir pleinement ces différents états  
pathologiques, et nombre d'entre elles présentent d'importants effets secondaires. Ainsi,  
l'élaboration de nouveaux traitements alternatifs est toujours d'actualité et reste une nécessité.  
Ceci est particulièrement vrai dans le cas de patients totalement réfractaires à tout traitement.

Une stratégie classique dite « d'association » consiste à combiner plusieurs traitements  
10 ayant des mécanismes d'action différents afin d'obtenir un effet positif. En règle générale,  
l'effet bénéfique observé est patients-dépendant et provient de la réaction à l'un ou l'autre  
des composés de l'association.

Les associations les plus classiques décrites dans la littérature concernent des associations  
avec des stabilisateurs d'humeur comme le lithium, avec d'autres antidépresseurs soit de  
15 profil clinique différent soit de profil neurochimique différent.

La demanderesse a présentement découvert que, de façon surprenante, les effets de  
l'agomélatine ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à  
une base pharmaceutiquement acceptable sont potentialisés par les agents inhibiteurs de la  
recapture de la noradrénaline, ou les agents capables d'augmenter les concentrations en  
20 noradrénaline au niveau extracellulaire. Ces agents présentent la particularité de  
potentialiser les effets de l'agomélatine.

Cet effet, non prévisible, permet d'envisager l'utilisation de l'association dans le traitement  
du trouble dépressif majeur, des dépressions saisonnières et plus particulièrement dans le  
traitement des dépressions résistantes, ainsi que de la comorbidité psychiatrique associée  
25 au trouble de l'humeur : anxiété, panique, stress, troubles du sommeil. Encore plus  
particulièrement, cette potentialisation des effets permettra d'utiliser l'association selon  
l'invention dans le traitement de patients réfractaires à tout traitement.

Parmi les agents inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline selon l'invention, on peut citer plus particulièrement à titre non limitatif la réboxétine et la desipramine.

L'agent inhibiteur de la recapture de la noradrénaline préféré selon l'invention est la réboxétine.

5

Un aspect de l'invention est donc une association entre le *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et un agent inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ou permettant d'augmenter la concentration en noradrénaline au niveau extracellulaire.

10

L'invention concerne l'utilisation de l'association entre l'agomélatine ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et un composé inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ou capable d'augmenter la concentration en noradrénaline au niveau extracellulaire, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement du trouble dépressif majeur, des dépressions saisonnières et plus particulièrement des dépressions résistantes, ainsi que dans le traitement de la comorbidité psychiatrique associée au trouble de l'humeur : anxiété, panique, stress, troubles du sommeil.

15

20

Un autre aspect vise l'utilisation d'une association selon la présente invention pour le traitement du trouble dépressif majeur, des dépressions saisonnières, des dépressions résistantes, ainsi que dans le traitement de la comorbidité psychiatrique associée au trouble de l'humeur.

25

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre l'agomélatine ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et un composé inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ou capable d'augmenter la concentration en noradrénaline au niveau extracellulaire, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

30

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les

- 3a -

suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

Outre l'agomélatine et le composé inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou  
5 véhicules choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants, etc...

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- 5 ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- 10 ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 1 mg et 50 mg d'agomélatine par 24 heures et plus préférentiellement 25 mg par jour. La dose de l'agent inhibiteur de la recapture de la noradrénaline sera moindre que celle utilisée  
15 lorsqu'il est administré seul.

### **Composition pharmaceutique :**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 25 mg :

N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide.....	25 g
Lactose monohydrate.....	62 g
20 Stéarate de Magnésium.....	1,3 g
Povidone.....	9 g
Silice colloïdale anhydre .....	0,3 g
Cellulose sodium glycolate.....	30 g
Acide stéarique .....	2,6 g

### **Etude clinique :**

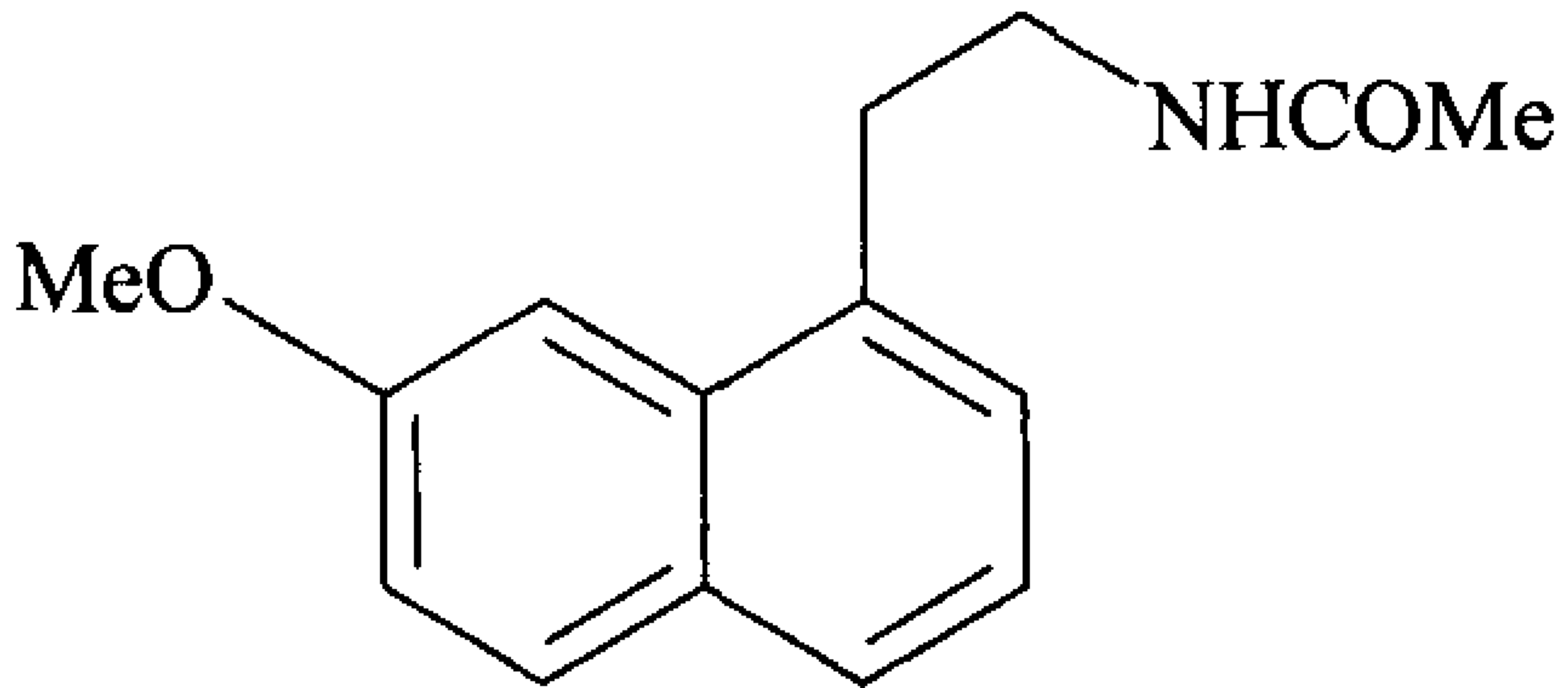
Une étude clinique est réalisée chez des patients présentant un trouble dépressif majeur traités soit par agomélatine et placebo soit par agomélatine et réboxétine sur une durée de

- 5 -

6 semaines. Le système diagnostique utilisé est celui du DSM-IV ; le critère principal d'efficacité est le score total de l'échelle de dépression de Hamilton. Un recueil des événements indésirables est réalisé. L'étude montre une activité supérieure de l'association agomélatine-réboxétine par rapport à l'agomélatine seule.

### REVENDICATIONS

- 1- Association entre l'agomélatine ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et un agent inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ou permettant d'augmenter la concentration en noradrénaline au niveau extracellulaire.
- 2- Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent inhibiteur de la recapture de la noradrénaline est la réboxétine.
- 3- Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent inhibiteur de la recapture de la noradrénaline est la desipramine.
- 4- Compositions pharmaceutiques contenant l'association telle que définie dans la revendication 1, 2 ou 3 seule ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 5- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 4 destinées à la fabrication d'un médicament pour le traitement du trouble dépressif majeur, des dépressions saisonnières, des dépressions résistantes, ainsi que dans le traitement de la comorbidité psychiatrique associée au trouble de l'humeur.
- 6- Utilisation d'une association telle que définie dans la revendication 1, 2 ou 3 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement du trouble dépressif majeur, des dépressions saisonnières, des dépressions résistantes, ainsi que dans le traitement de la comorbidité psychiatrique associée au trouble de l'humeur.
- 7- Utilisation d'une association telle que définie dans la revendication 1, 2 ou 3 pour le traitement du trouble dépressif majeur, des dépressions saisonnières, des dépressions résistantes, ainsi que dans le traitement de la comorbidité psychiatrique associée au trouble de l'humeur.



(I)