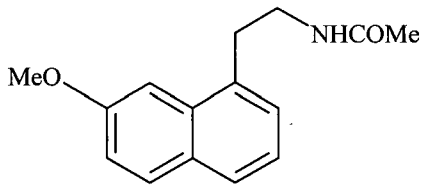
UTILISATION DE L'AGOMELATINE POUR L'OBTENTION DE MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT DU TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (TOC)

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



(I)

ainsi que ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, pour l'obtention de médicaments destinés au traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC).

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 d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. 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.

L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans les brevets européens EP 0 447 285 et EP 1 564 202.

La demanderesse a présentement découvert que l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide, ainsi que ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un

acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, possédait des propriétés intéressantes permettant de l'utiliser dans le traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC).

Le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) est une pathologie se définissant par l'existence d'obsessions ou de compulsions. Cette pathologie répond à des critères parfaitement définis et constitue une entité nosographique à part entière (300-3, Trouble – DSM IV – Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 4ème édition, American Psychiatric Association).

Les Obsessions sont définies par des pensées, impulsions ou représentations mentales récurrentes qui, à certains moments, sont ressenties comme intrusives et inappropriées et qui entraînent une détresse importantes. Ce ne sont pas seulement des préoccupations excessives concernant les problèmes de la vie réelle. Le patient d'une part fait des efforts pour les ignorer ou les réprimer, et d'autre part reconnaît qu'elles proviennent de sa propre activité mentale et qu'elles sont excessives ou irraisonnées.

Les Compulsions sont des comportements répétitifs, ou des actes mentaux destinés à neutraliser ou diminuer le sentiment de détresse ou à empêcher un événement ou une situation redoutés. Les Compulsions sont soit sans relation réaliste avec ce qu'elles se proposent de neutraliser ou prévenir soit manifestement excessives.

Les Obsessions ou Compulsions sont à l'origine de sentiments marqués de détresse, d'une perte de temps considérable. Elles interfèrent notablement avec le fonctionnement socio-professionnel et les activités habituelles du patient.

Le Trouble Obsessionnel Compulsif est une pathologie chronique, qui ne résulte pas des effets physiologiques directs d'une substance. Sa prévalence vie entière est de l'ordre de 2 à 3%. (Kaplan A. et al., Psychiatric Services, 2003, 54 (8)).

Il n'existe pas actuellement de traitement réellement satisfaisant du Trouble Obsessionnel Compulsif. Le plus souvent les patients sont traités par l'antidépresseur clomipramine, antidépresseur tricyclique, ou principalement par des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI) en association avec une thérapie cognitive et comportementale. Cependant, les traitements SSRI induisent des effets secondaires notables comme des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, anorexie, perte de poids, une dysfonction sexuelle ou un syndrome sérotoninergique. D'autre part, leur efficacité n'est pas immédiate

mais apparaît dans un délai de 15 jours à 3 semaines de traitement, et seulement 20 % des patients répondent à ces traitements.

Il subsiste donc toujours un réel besoin pour de nouveaux traitements permettant d'améliorer la vie de patients souffrant de Trouble Obsessionnels Compulsifs (TOC).

La demanderesse a présentement découvert que l'agomélatine, de par ses caractéristiques pharmacologiques et notamment une excellente tolérance observée dans les études cliniques conduites chez près de 3900 patients, pouvait être utilisée dans le traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC).
Notamment l'agomélatine est dépourvu des effets secondaires associés aux psychotropes classiques. Parmi ces effets, le syndrome de discontinuation observé à l'arrêt du traitement avec les psychotropes classiques est inexistant avec l'agomélatine, ce qui en fait un traitement de choix dans cette indication.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'agomélatine, ainsi que ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC).

Particulièrement, l'invention concerne l'utilisation de l'agomélatine obtenue sous la forme cristalline II décrite dans la demande de brevet EP 1 564 202, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC).

Les compositions pharmaceutiques seront présentées sous des formes convenant aux administrations par voie orale, parentérale, transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, et notamment sous forme de préparations injectables, comprimés, comprimés sublinguaux, glossettes, gélules, capsules, tablettes, suppositoires, crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

Outre l'agomélatine, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou 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,
- *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 tragacanthe, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- *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.

De manière préférentielle, la dose journalière d'agomélatine sera de 25 mg par jour, avec possibilité d'augmenter à 50 mg par jour.

<u>Composition pharmaceutique</u> :

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 25 mg :

N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide	25 g
Lactose monohydrate	62 g
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 préclinique

Des études pré-cliniques ont été conduites avec un modèle de Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) qui a confirmé le potentiel de l'agomélatine dans le traitement de cette pathologie. L'enfouissement spontané des billes chez la souris (« Marble Burying ») est un comportement répétitif considéré comme très pertinent pour la maladie du TOC, et son inhibition suggère une activité thérapeutique dans son traitement (Witkin J.M., Current Protocols Neurosciences, 2008, Chapter 9, Unit 9.30). L'agomélatine aux doses de 10, 40 et 80 mg/kg après administration intraperitonéale a fortement et de façon dose-dépendente diminué l'enfouissement spontané des billes chez la souris indiquant un potentiel thérapeutique dans le traitement des TOCs. L'étude s'est effectuée comme ci-après. Des souris mâles de souche NMRI (Iffa-Credo, L'Arbresle, France), pesant 20-25 g le jour de l'expérience, ont étés placées individuellement dans des boîtes en Macrolon (30 x 18 x 19 cm) contenant 5 cm de sciure et recouvertes par une plaque en plexiglass perforée. Vingt-quatre billes en verre " oeil de chat " ont été réparties régulièrement sur la sciure à la périphérie de la boîte. Au terme de 30 minutes d'exploration libre, les animaux ont étés retirés de la boîte et le nombre de billes enfouies comptabilisé. L'agomélatine ou le véhicule (contrôle) ont été injectés 30 minutes avant le début du test.

Les résultats obtenus, donnés en nombre de billes enfouies, sont les suivants :

Véhicule : 20,2 ± 0,6 (n = 14)

Agomelatine 10 mg/kg : 19,2 ± 1,3 (n = 6)

Agomelatine 40 mg/kg : 15,3 ± 3,0 (n = 6)

Agomelatine 80 mg/kg: 4,6 ± 1,9 (n = 5)

Analyse de variance: $F(3,33) = 23,4$ $P < 0,01$. Aux doses de 40 et 80 mg/kg d'agomelatine, $P < 0,05$ *vs* vehicule (test du Dunnett).

Les résultats obtenus montrent une activité statistiquement significative de l'agomélatine sur un modèle représentatif du Trouble Obsessionnel Compulsif.

Etude clinique

Une étude clinique comparant l'agomélatine au placebo est réalisée chez 80 patients ambulatoires de plus de 18 ans et de moins de 65 ans, présentant un diagnostic primaire de Trouble Obsessionnel Compulsif selon les critères du DSM IV TR. Les patients doivent présenter à l'entrée dans l'étude un score de 20 ou plus sur l'échelle Y-BOCS (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale) et avoir été précédemment traités pour leur trouble Obsessionnel Compulsif par un inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS). Les patients doivent présenter un score de sévérité de la dépression inférieur à 24 sur l'échelle de dépression MADRS.

Il s'agit d'une étude en double aveugle controlée versus placebo pour une durée de traitement de 16 semaines. Les patients sont randomisés soit dans le bras placebo soit dans le bras agomelatine 25 mg avec possibilité d'augmentation de dose d'agomelatine à 50 mg en cas de non réponse après 8 semaines de traitement (critère de non-réponse: diminution du score total de la Y-BOCS de moins de 20%).

Le critère principal de jugement de l'efficacité est la réduction du score total à l'échelle Y-BOCS. Les autres critères de jugement évaluant la sévérité de l'état obsessionel et/ou compulsif sont les scores à la NIMH-OC (National Institute of Mental Health Obsessive-Compulsive scale) et à la CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) ainsi que l'amélioration de cet état par la CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement). La présence de symptômes dépressifs et leur évolution sont analysées par l'échelle de dépression MADRS à l'initiation du traitement et après 16 semaines de traitement.

La réponse est définie comme une baisse de 35% du score total à l'échelle Y-BOCS ainsi qu'un score de 1 ou 2 à la CGI-I. La rémission est définie par un score à l'échelle Y-BOCS inférieur ou égal à 10 et à la CGI-S inférieur ou égal à 2.

Les résultats observés confirment l'efficacité de l'agomélatine dans le traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) ainsi que son bon profil d'acceptabilité.

REVENDICATIONS

1- Utilisation de 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, pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC).

2- Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'agomélatine est obtenue sous la forme cristalline II.

3- Compositions pharmaceutiques contenant de l'agomélatine ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seule ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, utiles pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC).

4- Composition pharmaceutique selon la revendication 3 caractérisée en ce que l'agomélatine est obtenue sous la forme cristalline II.

5- Agomélatine ou N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide ou un de ses hydrates, formes cristallines ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable utile pour le traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC).

6- Forme cristalline II de l'agomélatine utile pour le traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC).