

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11) N° de publication : **2 809 618**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national : **00 06974**

51) Int Cl⁷ : A 61 K 31/00, A 61 K 9/22, 9/52

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 31.05.00.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 07.12.01 Bulletin 01/49.

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

60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71) Demandeur(s) : CUGY DIDIER HENRI MICHEL LOUIS — FR.

72) Inventeur(s) : CUGY DIDIER HENRI MICHEL LOUIS et MAURY MARC.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : CUGY DIDIER.

54) PROCÉDE RELATIF A L'OPTIMISATION DE LA DELIVRANCE DE SUBSTANCES PHARMACOLOGIQUES.

57) L'invention concerne un procédé relatif à l'optimisation de la délivrance de substances pharmacologiques dans le but d'améliorer l'efficacité thérapeutique et d'optimiser l'interaction entre la substance pharmacologique et l'organisme récepteur.

Cette invention s'applique notamment à des médicaments sous diverses formes galéniques, comprimés, poudres, liquides, patches ainsi qu'à l'association de substances afin d'obtenir un effet similaire.

Le procédé décrit s'applique notamment à toutes applications mettant en oeuvre l'association d'une substance chronoactive à d'autres substances dans le but d'en optimiser l'action. Et ce à des fins de thérapeutique humaine, vétérinaire ou phytosanitaire.

De façon générale, on retient que certaines substances ont un effet synchronisant de l'activité de l'organisme au sein duquel elles sont appliquées. A titre d'exemple on peut citer la mélatonine ou l'alpha-methyl-para-tyrosine (A. M. T.). De même d'autres substances tels certains bêta-bloquants ont une action similaire. En dernier lieu il peut s'agir de substances ou phénomènes naturels (lumière, hormones, etc...). L'association d'une telle substance synchronisante à une autre substance pharmacologique permet d'en optimiser l'action et de cibler de façon spécifique l'effet thé-

rapeutique recherché.

Il est possible ainsi, au moyen de formes galéniques spécifiques ou de modalités chronologiques de prise thérapeutique, de contrôler la séquence thérapeutique afin de positionner la délivrance de la substance pharmacologique dans le cycle chronobiologique de l'organisme récepteur.

FR 2 809 618 - A1



Procédé relatif à l'optimisation de la délivrance de substances pharmacologiques

1 1/ Description générale :

5 Il est connu que l'activité d'un organisme vivant est sous tendue par une organisation chronobiologique. A titre d'exemple l'organisation cellulaire de l'hépatocyte varie en fonction du cycle veille-sommeil.

10 On sait par ailleurs que les rythmes biologiques spontanés ont rarement une période propre de 24h mais sont synchronisés par des signaux extérieurs à l'organisme (synchroniseurs environnementaux).

15 A titre d'exemple, la lumière a une action synchronisatrice sur les rythmes biologiques et l'évolution du rapport cyclique lumière/obscurité contrôle dans certaines espèces les moments plus propices à la fécondité. La température ainsi que ses variations modifie la vigilance.

20 Ces signaux extérieurs à l'individu sont intégrés par l'organisme et donnent lieu à l'élaboration de "messagers" qui vont informer l'organisme de l'état physiologique du moment. Il est habituel de considérer que certaines substances classées comme "neuro-hormones" telle la mélatonine assument cette fonction.

25 De même d'autres substances impliquées dans les voies de transmission de l'information (adénosine, ADH, AMPc, alpha-methyl-para-tyrosine, cortisol, GABA, hormone de croissance, prolactine, thyroxine, VIP) ainsi que certaines substances (caféine, nicotine, benzodiazépines, inhibiteurs calciques, bêta-bloquants, propanolol) de façon non exclusive peuvent être considérées comme médiateurs chronoactifs.

30 L'association d'une substance chronoactive à une substance pharmacologique spécifique au sein d'une forme galénique donnée, prévue pour avoir dans un premier temps, un effet chronoactif puis dans un second temps libérer la substance pharmacologique active permet d'optimiser la délivrance de la substance pharmacologique par rapport au cycle cellulaire.

35 Cet effet peut aussi être obtenu par l'association d'un stimulus environnemental direct (qui aura pour effet de provoquer la sécrétion endogène d'une substance chronoactive) et d'une substance pharmacologique active selon un schéma thérapeutique.

40 A titre d'exemple, le stimulus environnemental peut être constitué par exposition : - à la lumière, à l'obscurité, à des séquences d'alternance lumière obscurité; - à une température chaude ou froide, à des variations de température (cette exposition pouvant notamment se faire par immersion du sujet).

45 En dernier lieu on peut envisager l'association d'une substance interagissant de façon directe (photosensibilité p.ex) ou indirecte (par l'intermédiaire des médiateurs libérés) avec le stimulus environnemental de façon à permettre la libération de la substance active.

50

1 2/ Environnement technique de l'invention :

5 La pharmacopée actuelle est essentiellement caractérisée par la mise en oeuvre de substances connues comme ayant un effet particulier, reproductible et répondant au principe de l'effet-dose. Ces substances sont caractérisées par un certain nombre de paramètres pharmacologiques (bio-disponibilité, dose toxique, dose efficace, demi-vie). Toutefois, celle-ci font l'objet d'une utilisation référée à un individu moyen dans des conditions standardisées. Ces conditions d'utilisation sont limitées par la variabilité propre à l'individu notamment en terme de chronobiologie.

10 3/ Objet :

15 L'objet de l'invention est de décrire un procédé permettant l'optimisation de la délivrance de substances pharmacologiques tant en terme de bio-disponibilité qu'en terme chronobiologique, c'est à dire permettant une optimisation de la délivrance des substances en rapport avec leur condition d'efficacité maximale..

20 4/ Avantages :

25 Les substances pharmacologiquement actives sont tout à la fois caractérisées par une efficacité et une toxicité. Il est connu que l'efficacité d'une substance pharmacologique ainsi que sa toxicité sont fonction de l'état et aussi du moment auquel elles sont appliquées à l'organisme qui les absorbe. Ceci est notamment vérifié pour les médicaments anti-cancéreux, les antibiotiques, les substances anesthésiques.

30 L'association d'une substance chronoactive à la substance active que l'on souhaite délivrer à l'organisme permet ainsi de contrôler les conditions de mise en présence de la substance active par rapport à l'état de l'organisme et donc ainsi de minimiser la toxicité et/ou d'en améliorer l'efficacité.

35 5/ Domaines d'application :

40 Le contrôle de la délivrance d'une substance pharmacologiquement active à un organisme vivant en rapport avec sa chronobiologie.

45 De façon générale les domaines d'applications sont notamment la pharmacopée humaine, la pharmacopée vétérinaire ainsi que les produits phyto-sanitaires (désherbants et insecticides).

50 6/ Description détaillée :

55 Le procédé consiste au sein d'une forme galénique ou d'une préparation pharmaceutique à associer :

a) Une substance chronoactive visant à synchroniser l'organisme récepteur et à le mettre dans un état de référence.

b) Une ou plusieurs substances pharmacologiques destinées à être délivrées dans une séquence particulière référencée par l'état de synchronisation induit par la substance chronoactive.

Le contrôle de la délivrance de la ou des substances pharmacologiques actives pouvant se faire soit par des prises externes

- 1 à des moments précis, soit par association des diverses substances au sein de formes galéniques spécifiques caractérisées par une libération séquencée.
- 5 La délivrance des diverses substances pouvant aussi se faire au moyen d'un système technique régulé.
- 10 Notamment, dans le domaine phytosanitaire, la délivrance des diverses substances pouvant être faites dans le cadre d'un protocole d'administration (p.ex épandage de la substance chronoactive, puis épandage à des moments particuliers des substances pharmacologiques).
- 15 Plusieurs méthodes d'administration peuvent être mises en oeuvre pour associer le produit synchroniseur à la substance active. La plus évidente est de demander au patient de prendre deux formes médicamenteuses distinctes. Par exemple un comprimé contenant le synchroniseur, puis quelque temps après un comprimé contenant la substance à visée thérapeutique.
- 20 L'idéal est d'associer les deux composants (le synchroniseur et la substance active) dans la même forme thérapeutique. Plusieurs dispositifs couramment utilisés dans les formes à libération prolongée peuvent être envisagés pour permettre l'association des médicaments et leur libération elle même synchronisée (Fig 1) :
- 25
- Forme gélule à microgranules :
- 30 Des gélules contenant des microgranules de 2 types peuvent être mis en oeuvre. Microgranule à libération immédiate pour le synchroniseur, microgranule à libération retardée pour la substance active.
- Forme comprimé multicouche (Fig 2)
 - Forme comprimé à double noyau (Fig 3)
- 35
- La libération du médicament peut être réalisée :
- 40
- par un enrobage gastro-résistant. Ce type d'enrobage permet de retarder la libération du médicament pour la durée du séjour gastrique. Ce type de dispositif permet d'assurer une libération immédiate de la substance active dès son passage dans le jéjunum.
 - par un enrobage à libération modifiée. L'utilisation de polymères permet de créer une barrière de diffusion et de libérer progressivement la substance active. Ceci permet d'obtenir une dissolution lente mais non retardée.
- 45

- 1
- par un enrobage de type matrice lipidique assurant une libération retardée et rapide sous l'effet des sels biliaires et des lipases gastriques.
- 5
- Pour les applications phytosanitaires
- application de substances à libération modifiée. Utilisation de polymères photosensibles permettant une diffusion séparée entre le jour et la nuit.
- 10
- utilisation de polymères à libération progressive pour obtenir un effet comparable à l'administration médicamenteuse.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45

REVENDEICATIONS

- 1 1. Procédé relatif à l'optimisation de la délivrance de substances pharmacologiques caractérisé en ce qu'il permet de synchroniser l'organisme vivant dans un état de référence au moyen de substances chronoactives telles l'adénosine, l'AMPc, l'alpha-methyl-para-tyrosine, la thyroxine, la caféine, la nicotine, la mélatonine, le propranolol, le GABA, les inhibiteurs calciques, les benzodiazépines et ce de façon exhaustive, afin de permettre la délivrance optimale des substances pharmacologiques actives
- 5
- 10 2. Procédé relatif à l'optimisation de la délivrance de substances pharmacologiques caractérisé en ce qu'il permet de synchroniser la libération de la substance pharmacologiquement active au moyen de l'interaction de la substance synchronisante avec la concentration plasmatique en hormone de croissance, en cortisol, en mélatonine, en prolactine, en ADH, en VIP.
- 15 3. Procédé selon la revendication 1 et 2 caractérisé en ce que les différentes substances (synchronisatrices et actives) sont associées au sein de la même forme galénique.
- 20 4. Procédé selon la revendication 1 et 2 caractérisé en ce que les différentes substances (synchronisatrices et actives) sont délivrées de façon séparées.
- 25 5. Procédé relatif à l'optimisation de la délivrance de substances pharmacologiques caractérisé en ce qu'il permet de provoquer la sécrétion endogène de substances synchronisantes au moyen d'un stimulus environnemental tel l'exposition à la lumière, à l'obscurité, à l'alternance de lumière et obscurité, à une température chaude ou froide ou à une variation de température (notamment par immersion du sujet) de façon préalable à la délivrance de la forme galénique assurant la libération de la substance active.
- 30 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes appliqué notamment à la pharmacopée humaine, vétérinaire et phytosanitaire.
- 35 7. Procédé selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que la synchronisation est effectuée par l'interaction entre l'exposition à la lumière et une substance photoactive contrôlant la libération de la substance pharmacologique active et est appliqué entre autre à la fabrication de desherbants et insecticides.
- 40 8. Dispositif galénique mettant en oeuvre le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes et assurant le séquençage de la délivrance d'une substance chronoactive et d'une substance médicamenteuse ou à effet phytosanitaire
- 45 9. Dispositif galénique selon la revendication précédente permettant la libération immédiate de la substance chronoactive et la libération retardée de la substance pharmacologique active.

PLANCHE 1/1

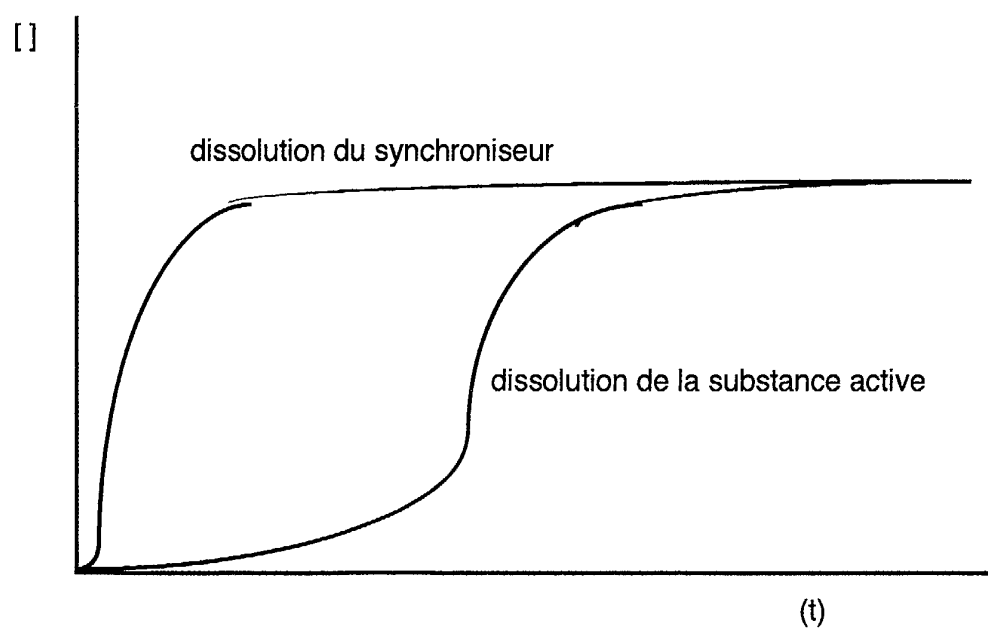


Fig 1 - Représentation de l'évolution de la dissolution du synchroniseur et de la substance active.

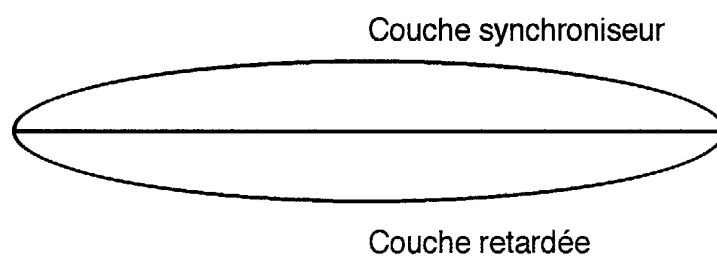


Fig 2 - Forme comprimé multicouches

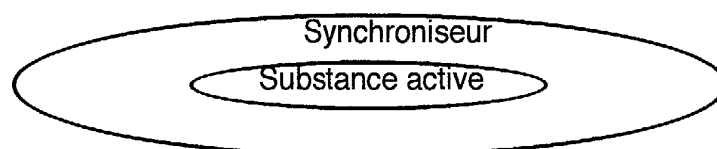


Fig 3 - Forme à double noyau


**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

2809618

N° d'enregistrement
nationalFA 593198
FR 0006974

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	VYAS, S. P. ET AL: "Circadian rhythm and drug delivery design" PHARMAZIE (1997), 52(11), 815-820, XP002160128 * le document en entier * ---	5-7	A61K31/00 A61K9/22 A61K9/52
X	WO 97 15293 A (BREITENBACH JOERG ;ZETTLER HANS DIETER (DE); BASF AG (DE); HOFMANN) 1 mai 1997 (1997-05-01) * page 15; exemple 2 * ---	8,9	
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198023 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C01, AN 1980-40423C XP002160129 & JP 55 055107 A (NISSAN CHEM IND LTD), 22 avril 1980 (1980-04-22) * abrégé * ---	5-7	
X	SMOLENSKY M H ET AL: "CHRONOPHARMACOLOGY. USING THE BODY CLOCK IN DRUG THERAPY" LABORATORY MEDICINE,US,AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL PATHOLOGISTS, CHICAGO, IL, vol. 25, no. 9, 1994, pages 561-565, XP000913915 ISSN: 0007-5027 * le document en entier * ---	5-7	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
X	WO 97 44045 A (FUISZ TECHNOLOGIES LTD) 27 novembre 1997 (1997-11-27) * page 5, ligne 4 - ligne 6 * ---	1-3,8	
X	DE 197 13 141 A (LABTEC GES FUER TECHNOLOGISCHE) 30 octobre 1997 (1997-10-30) * page 2, ligne 54 - page 3, ligne 2 * ---	1,2,4,8, 9	
	-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16 mars 2001		Boulois, D	
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			

3

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C

Numéro de la demande

FA 593198
FR 0006974

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait
l'objet de recherches incomplètes:
1-9

Raison:

Les revendications 1,2-4,5-7,8-9 présentes ont trait à l'administration d'un produit et au produit correspondant défini en faisant référence uniquement à son concept d'administration, à savoir l'administration d'une substance synchronisante et d'une substance active.

La demande ne fournit un fondement au sens de l'Article L-612-6 CPI et/ou un exposé au sens de l'Article L-612-5 CPI que pour un nombre très limité de telles substances associées dans leur administration, à savoir les substances synchronisantes de la revendication 1. La présente demande ne fournit aucun exemple de substances pharmacologiques à administrer après la synchronisation, ni aucun exemple de substances vétérinaires (revendication 6), phytosanitaires (rev. 6), de désherbants ou d'insecticides (rev. 7).

Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé, à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir un produit et son administration par un concept d'administration sans donner d'exemples précis d'applications. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, savoir les parties concernant les produits synchronisants et leur administration tels que les produits de la revendication 1 ou de la description (voir page 1, lignes 21-27) et sur le concept général de la demande tel que revendiqué, ainsi que sur les concepts de "substances pharmacologiques", "vétérinaire", "phytosanitaire", "desherbants" et "insecticides".