

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 813 193

②1 N° d'enregistrement national : **00 10966**

⑤1 Int Cl⁷ : A 61 K 31/135, A 61 P 5/24

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25.08.00.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 01.03.02 Bulletin 02/09.

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) : PELVIPHARM Société anonyme —
FR.

⑦2 Inventeur(s) : GIULIANO FRANCOIS et MAC
KENNA KEVIN.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET BARDEHLE PAGENBERG
ET PARTNER.

⑤4 **MEDICAMENT POUR LE TRAITEMENT DES DYSFONCTIONS SEXUELLES PAR ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL.**

⑤7 L'invention propose d'utiliser la sélégiline et ses sels pharmaceutiquement acceptables pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des dysfonctions sexuelles chez l'homme et chez la femme par augmentation de la libido, de l'excitation et de l'excitabilité sexuelles.

FR 2 813 193 - A1



L'invention concerne le traitement des dysfonctions sexuelles, chez l'homme et chez la femme.

L'état des travaux récents sur cette question pourra être trouvé dans *Erectile Dysfunction (2000) Proceedings of the First International Consultation on Erectile Dysfunction, co-sponsored by W.H.O. and I.C.E.D., Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R, Health Publication Ltd., Oxford, 2000.*

On dispose de peu de traitements appropriés, notamment chez la femme. Le mode d'administration préférentiel pour le traitement d'une dysfonction sexuelle est la voie orale, et le principe actif doit présenter le moins d'effets secondaires et de contre-indications possibles.

Dans ce contexte, plusieurs études se sont intéressées au potentiel des agonistes dopaminergiques dans le traitement des dysfonctions sexuelles, tant masculines (insuffisance érectile en particulier) que féminines, comprenant l'insuffisance ou l'absence de désir, l'absence d'orgasme et les troubles de l'excitabilité sexuelle, ces trois symptômes pouvant être associés.

On connaît en effet l'action sur le système nerveux central de la dopamine tant sur la motivation que l'excitation sexuelle en général, aussi bien chez le mâle que chez la femelle (l'essentiel de ces connaissances est issu de l'expérimentation animale) que plus précisément sur le contrôle de la fonction érectile masculine. Chez l'humain, on a ainsi remarqué que certains antidépresseurs atypiques tels que le bupropion augmentent le taux de dopamine dans le système nerveux central et entraînent fréquemment une augmentation de la fonction sexuelle, en particulier lorsqu'elle est altérée par la prise de certains psychotropes..

Le traitement des dysfonctions sexuelles par des substances pharmacologiques stimulant le système dopaminergique central a ainsi fait l'objet de plusieurs propositions.

Une première approche consiste à utiliser des drogues stimulantes telles que les amphétamines ou la cocaïne, qui augmentent la production de dopamine et/ou inhibent sa recapture. L'effet de stimulation sexuelle induit par ces drogues a été rapporté à de nombreuses reprises. Il s'agit cependant de produits stupéfiants susceptibles d'induire des toxicomanies, ce qui exclut de façon rédhibitoire leur usage pour le traitement des dysfonc-

tions sexuelles.

Une autre approche, plus récente, consiste à tenter de traiter les dysfonctionnements sexuels par des agonistes de la dopamine. Le US-A-4 521 421 propose ainsi d'utiliser des agonistes relativement spécifiques du récepteur de la dopamine D2 pour le traitement des dysfonctionnements sexuels. Les US-A-5 985 889 et US-A-5 945 117 proposent d'utiliser un agoniste non-spécifique des récepteurs dopaminergiques, l'apomorphine, pour le traitement des dysfonctions sexuelles masculines (insuffisance érectile) et féminines.

10 Cependant, chez l'homme, les agonistes dopaminergiques induisent des effets secondaires importants, notamment des nausées prononcées et des vomissements (l'apomorphine étant connue pour son effet émétisant puissant) ainsi que dans de rares cas des syncopes.

15 La présente invention a pour objet de proposer un principe actif utilisable pour le traitement des dysfonctions sexuelles en agissant sur le système nerveux central par stimulation de la dopamine, sans stimulation directe des récepteurs dopaminergiques.

L'invention propose à cet effet une nouvelle indication thérapeutique de la sélégiline, plus précisément l'utilisation de la sélégiline et de ses sels pharmaceutiquement ou pharmacologiquement acceptables pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des dysfonctions sexuelles.

20 La sélégiline est un principe actif en lui-même connu. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la monoamine oxydase B (MAO-B), enzyme responsable de la dégradation de la dopamine dans le système nerveux central.

25 L'inhibition de la MAO-B entraîne un accroissement des taux centraux de dopamine ; par ailleurs, l'administration de sélégiline stimule également la libération de la dopamine et inhibe sa recapture, conduisant à une stimulation accrue de la production des effets dopaminergiques.

30 La sélégiline est un principe actif qui est jusqu'à présent prescrit pour le traitement de la maladie de Parkinson (spécialité telle que le Déprényl ®).

La toxicologie de ce principe actif est donc bien connue, et l'on a démontré que ses contre-indications et ses effets indésirables sont très réduits.

35 De plus, la sélégiline est rapidement absorbée par voie orale (demi-vie d'absorption d'environ 2,5 heures), propriété particulièrement avantageuse pour le traitement des dysfonctions sexuelles lorsqu'il s'agit d'obtenir

rapidement un effet après l'absorption par voie orale.

La sélégiline agit sur la fonction sexuelle de plusieurs manières.

5 Tout d'abord, l'augmentation de la dopamine induit une augmentation générale de la libido, et l'on sait que l'inhibition de la libido est une dysfonction sexuelle fréquente, en particulier chez la femme.

10 Par ailleurs, l'augmentation du niveau de dopamine dans le cerveau sous l'effet de l'administration de sélégiline va augmenter l'excitation sexuelle, et l'on sait que la diminution de cette dernière est également une dysfonction sexuelle importante (l'excitation sexuelle est nécessaire pour parvenir à l'orgasme).

15 Enfin, même chez les patients dont le dysfonctionnement sexuel provient de troubles neurologiques ou vasculaires périphériques, l'administration de sélégiline présente l'avantage, en augmentant l'excitation, d'une stimulation neurologique plus forte des organes génitaux, susceptible de pallier certains des problèmes périphériques.

La posologie indicative est de 5 à 20 mg à la demande ou en traitement quotidien.

REVENDICATION

Utilisation de la sélégiline et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des dysfonctions sexuelles masculines et féminines.

5



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

2813193

N° d'enregistrement
national

FA 591323
FR 0010966

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	KNOLL J ET AL: "STRIATAL DOPAMINE, SEXUAL ACTIVITY AND LIFESPAN. LONGEVITY OF RATS TREATED WITH (-) DEPRENYL" LIFE SCIENCES,GB,PERGAMON PRESS, OXFORD, vol. 45, no. 6, 1989, pages 525-531, XP000575063 ISSN: 0024-3205 * page 527, ligne 6 - page 529, ligne 8; figures 1,2 *	1	A61K31/135 A61P5/24
X	DALLO J ET AL: "AGE DEPENDENT DECREASE OF COPULATORY ACTIVITY AND ITS CORRECTION BY(-)DEPRENYL IN MALE RATS" ADVANCES IN PHARMACOLOGICAL RESEARCH AND PRACTICE,XX,XX, vol. 3, 1985, pages 35-38, XP000575182 * figure 3 *	1	
X	BENET ET AL: "The Medical Treatment of erectile Dysfunction" DRUGS OF TODAY / MEDICAMENTOS DE ACTUALIDAD,ES,J.R. PROUS SS.A. INTERNATIONAL PUBLISHERS, vol. 32, no. 6, 1 septembre 1996 (1996-09-01), pages 483-499, XP002095494 ISSN: 0025-7656 * page 484, colonne 1-2; tableau 1 *	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
X	MORALES A: "NONSURGICAL MANAGEMENT OPTIONS IN IMPOTENCE" HOSPITAL PRACTICE,US,NEW YORK, NY, vol. 28, no. 3A, 30 mars 1993 (1993-03-30), pages 15-16,19-20,23-2, XP000645172 * page 20, colonne 1; tableau 2 *	1	
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur	
17 avril 2001		Veronese, A	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

2813193

N° d'enregistrement
national

FA 591323
FR 0010966

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	DALLO J ET AL: "THE EJACULATORY BEHAVIOR OF SEXUALLY SLUGGISH MALE RATS TREATED WITH (-)DEPRENYL, APOMORPHINE, BROMOCRIPTINE AND AMPHETAMINE" POLISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND PHARMACY, POLISH ACADEMY OF SCIENCES INSTITUTE OF, PL, vol. 38, no. 3, 1986, pages 251-255, XP000972480 ISSN: 0301-0244 * page 354, alinéa 1; figure 3 * ---	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
X	KNOLL J ET AL: "LONG-LASTING, TRUE APHRODISIAC EFFECT OF (-)-DEPRENYL IN SEXUALLY SLUGGISH OLD MALE RATS" MODERN PROBLEMS OF PHARMACOPSYCHIATRY, CH, KERGER, BASEL, vol. 19, 1983, pages 135-153, XP000575123 ISSN: 0077-0094 * le document en entier * ---	1	
X	FERRARI F ET AL: "INABILITY OF (-)DEPRENYL TO MODIFY COPULATORY PERFORMANCE IN THE MALE RAT, WHETHER OR NOT STIMULATED BY THE SELECTIVE D2 DOPAMINE AGONIST SND 919" PHARMACOLOGICAL RESEARCH, GB, ACADEMIC PRESS, LONDON, vol. 29, no. 4, 1994, pages 373-382, XP000866497 ISSN: 1043-6618 * le document en entier * ---	1	
A	US 5 985 889 A (HEATON JEREMY P W ET AL) 16 novembre 1999 (1999-11-16) * le document en entier * -----	1	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 avril 2001		Veronese, A	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>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</p> <p>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</p>			

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)