(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 702 148**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **93 02568**

(51) **Int Cl⁵ : A 61 K 31/425, 31/55 , 31/16 //A 61 K 31/53 , 31/415, 31/495**

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 05.03.93.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** 09.09.94 Bulletin 94/36.

(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 :** Division demandée le 3.6.93 bénéficiant de la date de dépôt du 5.3.93 de la demande initiale no 93 02568 (art. 14 de la loi du 2.1.68 modifiée)

(71) **Demandeur(s) :** *RHONE-POULENC RORER (S.A.)* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** Bousseau Anne, Doble Adam et Louvel Erik.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire :**

(54) Application d'anticonvulsivants dans le traitement du neuro-sida.

(57) L'invention concerne l'application du riluzole ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé dans le traitement du neuro-SIDA.

FR 2 702 148 - A1

APPLICATION D'ANTICONVULSIVANTS DANS LE TRAITEMENT DU NEURO-SIDA

La présente invention concerne une nouvelle application thérapeutique des anticonvulsivants choisis parmi le riluzole, la phénytoine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le rémacémide, la lifarizine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Le riluzole, la phénytoine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le rémacémide, la lifarizine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés sont décrits comme anticonvulsivants et antiépileptiques notamment dans les brevets EP 50551, 50589, 247892, 279937, 289227 et US 4260769.

Il a maintenant été trouvé de manière surprenante que ces composés peuvent aussi être utilisés dans le traitement du neuro-SIDA.

Le terme neuro-SIDA comprend les troubles démentiels, les troubles cognitifs, les neuropathies, les myopathies, les troubles occulaires et tous les symptomes neurologiques liés au virus HIV-1.

L'activité des composés dans le neuro-SIDA a été mise en évidence dans le test de la mort neuronale induite par la protéine GP-120, protéine d'enveloppe du virus HIV-1 selon le protocole suivant :

Des cultures de cellules corticales sont préparées selon la méthode décrite par SINDOU et coll., Brain Res., 572, 242-246 (1992). Après 8 à 10 jours de culture, les neurones ayant acquis une forme neuritique correcte sont utilisés pour les tests. Les cellules sont gardées à 37°C dans une étuve à CO_2 pour l'ensemble de l'expérience.

La survie neuronale est appréciée avant et après 24 heures d'application du produit à tester par une technique colorimétrique au Bleu de Tuspan en comptant des champs prédéterminés (méthode semi-quantitative). Un minimum de 4 boîtes de cultures par concentration (100 neurones par boites) a été analysé.

Dans une première série, la survie neuronale du milieu de culture a été déterminée sans aucun produit. La survie neuronale est alors d'environ 87%.

Dans une deuxième série, la toxicité de la GP120 en culture a été mise en évidence. La GP120 a été appliquée sur le milieu de culture pendant 24 heures seule à une concentration de 20 pmol et entraîne une mort neuronale de l'ordre de 43%.

Dans la troisième série, le produit à tester en solution dans le diméthylsulfoxyde (10^{-3} M) est appliqué 5 minutes avant l'application de GP120 et incubé ensuite pendant 24 heures à des concentrations de 10^{-7} à 10^{-8} mol.. La survie neuronale est généralement supérieure à 80%.

Les résultats avec le riluzole sont les suivants :

SERIE 1 TEMOINS SURVIE NEURONALE	SERIE 2 SURVIE NEURONALE GP120 seul (20pmol)	SERIE 3 SURVIE NEURONALE GP120 et riluzole (10^{-7}mol)
87,2 ± 7,2%	57,3 ± 9,1%	80,6 ± 9,9%

Comme sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, oxalate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophilline-acétate, salicylate, phénolphtalinate, méthylène-bis-ß-oxynaphtoate ou des dérivés de substitution de ces dérivés.

Les médicaments sont constitués par au moins un anticonvulsivant choisi parmi le riluzole, la phénytoine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le rémacémide, la lifarizine sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou

sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale ou parentérale.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 50 et 400 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 25 à 200 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des médicaments selon l'invention :

Exemple A

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Riluzole..... 50 mg
- Mannitol..... 64 mg
- Cellulose microcristalline..... 50 mg
- Polyvidone excipient..... 12 mg
- Carboxyméthylamidon sodique..... 16 mg
- Talc..... 4 mg
- Stéarate de magnésium..... 2 mg
- Silice colloïdale anhydre..... 2 mg
- Mélange de méthylhydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol 6000, dioxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

Exemple B

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Riluzole..... 50 mg
- Cellulose..... 18 mg
- Lactose..... 55 mg
- Silice colloïdale..... 1 mg
- Carboxyméthylamidon sodique..... 10 mg

- Talc..... 10 mg
- Stéarate de magnésium..... 1 mg

Exemple C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Riluzole..... 10 mg
- Acide benzoïque..... 80 mg
- Alcool benzylique..... 0,06 cm3
- Benzoate de sodium..... 80 mg
- Ethanol à 95 %..... 0,4 cm3
- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 cm3
- Eau.....q.s.p. 4 cm3

L'invention concerne également le procédé de préparation de médicaments utiles dans le traitement du neuro-SIDA consistant à mélanger un anticonvulsivant choisi parmi le riluzole, la phénytoine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le rémacémide, la lifarizine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS

1 - Application du riluzole ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé à la préparation de médicaments destinés au traitement du neuro-SIDA.

2 - Application selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments destinés au traitement des troubles démentiels, des troubles cognitifs, des neuropathies, de la myopathie, des troubles occulaires et de tous les symptômes neurologiques liés au virus HIV 1.

3 - Application selon la revendication 1 pour obtenir un médicament comprenant 25 à 200 mg du riluzole.

4 - Procédé de préparation d'un médicament utile pour le traitement du neuro-SIDA caractérisé en ce que l'on mélange le riluzole ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharaceutiquement acceptables.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2702148

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

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

N° d'enregistrement national

FR 9302568
FA 485588

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 050 551 (PHARMINDUSTRIE) 28 Avril 1982 * le document en entier * ---	1-4
X	EP-A-0 282 971 (WARNER-LAMBERT CO.) 21 Septembre 1988 * le document en entier * -----	1-4

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)

A61K

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
04 AOUT 1993	KRAUTBAUER B.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
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

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)