(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 809 623**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **00 13992**

(51) Int Cl[7] : **A 61 K 31/505,** A 61 P 25/28, 25/16

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 31.10.00.

(30) **Priorité :** 05.06.00 KR 00007161.

(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 :** *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *ARRANZ SANJUAN BENITO* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** ARRANZ SANJUAN BENITO.

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

(74) **Mandataire(s) :**

(54) DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES NEURODEGENERATIVES: (NOTAMMENT ALZHEIMER ET PARKINSON), UTILISATION POUR UN MEDICAMENT: DU SILDENAFIL (OU DE SES DERIVES).

(57) La présente invention se rapporte à l'utilisation du sildénafil (ou de ses dérivés) dans le traitement des maladie neurodégénératives et à l'utilisation du sildénafil (ou de ses dérivés) dans la fabrication d'un médicament pour être administré par jour et par kg de poids corporel du patient à raison de 0, 1 à 6, 5 mg de sildénafil (ou d'un dérivé de celui-ci).

La présente invention se rapporte aussi à l'utilisation du sildénafil (ou de ses dérivés) dans le traitement des maladie neurodégénératives et à l'utilisation du sidénafil (ou de ses dérivés) dans la fabrication d'un médicament pour administration de façon continue de 0, 1 à 6, 5 mg par jour et par kg de poids corporel du patient.

FR 2 809 623 - A1

Le sildénafil produit des effets dans le système circulatoire sanguin et dans le système nerveux central, ces effets sont très avantageux dans le traitement des maladies neurodégénératives, notamment les maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

Cette découverte concerne l'utilisation du sildénafil, ou de ses dérivés, dans la fabrication de médicaments pour traiter les maladies neurologiques dégénératives, Alzheimer, Parkinson et les atrophies multisystématisées.

Plus concrètement, la découverte a notamment pour objet les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, mais, étant donnée la proximité de la localisation des neurones en état de dégénérescence dans toutes ces différentes maladies neurodégénératives et la méconnaissance de la cause ou des causes qui provoquent ces dégénérescences cellulaires, les revendications de cette découverte doivent nécessairement se référer à toutes ces maladies.

En effet, pour toutes ces maladies neurodégénératives, cette revendication se fonde sur le fait qu'il n'a pas été constaté d'effets secondaires chez les patients souffrant de maladies neurodégénératives et susceptibles de supporter un traitement à base de sildénafil, ou de ses dérivés, du fait du bon fonctionnement de leur système circulatoire sanguin et en particulier de leur cœur. Ainsi, le traitement qui utilise la molécule citée, à savoir le sildénafil, doit être adapté aux besoins du patient, sans dépasser la dose maximale tolérée pour cette molécule par un organisme humain en bon état. C'est là la seule limitation en principe.

La maladie de Parkinson se caractérise par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques nigrostriés responsable d'un déséquilibre biochimique et fonctionnel au sein des boucles motrices extra-pyramidales.

De ce fait, en simplifiant, nous pouvons en déduire que la diminution de la synthèse et la libération de la dopamine s'accompagnent d'une activité cholinergique relative.

En l'état actuel de la science, le traitement de la maladie de Parkinson a pour prétention de corriger ce déséquilibre biochimique grâce à deux grandes catégories

de médicaments antiparkinsoniens: les dopaminomimétiques et les anticholinergiques.

Ces deux familles de médicaments, dopaminergiques et anticholinergiques, induisent cependant des effets secondaires indésirables à moyen et long terme.

Ainsi, bien que le cerveau des personnes souffrant de la maladie de Parkinson présente d'autres types d'anomalies (biochimiques, pharmacologiques...), les études menées jusqu'à ce jour n'ont pas débouché sur la mise au point de nouveaux médicaments spécifiques pour cette maladie.

De même, aucune thérapie chirurgicale ne semble avoir fait ses preuves. En effet, la greffe dans le striatum de neurones dopaminergiques prélevées sur des fœtus au cours d'avortements est fortement déconseillée. En effet, cette thérapie exige du patient une implication qui semble disproportionnée par rapport aux maigres résultats obtenus qui, de surcroît, ne se manifestent qu'après plusieurs années et sont corrélés de conséquences négatives d'un point de vue neuropsychologique.

En d'autres termes, les maladies neurodégénératives ci-dessus mentionnées et en particulier les maladies de Parkinson et d'Alzheimer ne sont pour l'heure l'objet d'aucune définition unanime et cela du fait que la ou les causes qui les provoquent sont méconnues à ce jour.

Concrètement, le diagnostic de la maladie de Parkinson est au bout du compte clinique. Il est aisé de poser le diagnostic au stade où le patient présente une akinésie, un tremblement au repos et une hypertonie plastique. Néanmoins, ce diagnostic s'avère très souvent beaucoup plus difficile, en particulier dans les formes pauci-symptomatiques . Certains critères établissent le diagnostic de la maladie de Parkinson "idiopathique": déclenchement unilatéral avec tremblement au repos, réponse clairement positive à la prise de médicaments dopaminomimétiques, absence d'autres signes neurologiques (pyramidaux, du cerveau, oculomoteurs, ...) Dans tous les cas, avant de poser le diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique, il faut s'assurer de l'absence d'ingestion concomitante de médicaments générateurs du blocage de la fonction

dopaminergique centrale (neuroleptiques connus ou occultes comme le sulpiride, le triapide, les antihistaminiques H1, certains antivomitifs comme la métopimazine ou la métoclopramide, quelques anticalciques comme la flunarizine ou la cinnarizine, ...). Bref, seul l'examen anatomo-pathologique permet d'établir avec assurance un diagnostic rétrospectif en démontrant la dégénérescence des neurones pigmentées nigrostriés et la présence d'inclusions d'intraneurones spécifiques (les corps de Lewy). Ces études anatomo-pathologiques montrent qu'approximativement 20% des diagnostics de la maladie de Parkinson réalisés au cours de la vie du patient étaient erronés et qu'il s'agissait en fait d'autres affections. C'est ainsi que l'on constate que d'autres maladies connues comme les atrophies multisystématisées peuvent, dans certains cas, évoluer cliniquement de la même manière que la maladie de Parkinson pendant plusieurs années, comme par exemple l'atrophie strio-nigrique, l'atrophie ponto- cérébéleuse ou le syndrome de Shy-Drager.

Par ailleurs, la maladie d'Alzheimer débute avec des problèmes mnésiques à court terme évoluant ensuite vers des troubles de plus en plus graves de la mémoire, du langage et de l'orientation, se terminant par l'incapacité total du patient à se débrouiller de manière indépendante. La pathologie de la maladie d'Alzheimer se trouve confiné au sein du système nerveux central. Les caractéristiques typiques de la maladie sont de dépôts amyloïdes extracellulaires, connus sous le nom des plaques séniles, et des agrégations protéiques intracytoplasmiques dans les neurones morts, appelées dégénescences neurofibrillaires.

En fait, dans plus de 30% des autopsies de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, on trouve également des corps de Lewy dans diverses régions. La dégénérescence nigrée dans un sous-groupe de patients alzheimeriens et la pathologie alzeimerienne concomitante chez les Parkinsoniens suggèrent un chevauchement pathologique entre la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Les problèmes de définition de ces sous-types de maladie d'Alzheimer ou de maladie de Parkinson se retrouvent dans leur définition en tant

que variant de la maladie d'Alzheimer à corps de Lewy ou démence à corps de Lewy diffus. D'un point de vue strictement génétique, la maladie de Parkinson est plus fréquente chez les parents au premier degré des patients Alzheimeriens, et de la même façon, la démence est plus fréquente parmi les parents au premier degré des patients parkinsoniens, ce qui suggère une nouvelle fois l'existence d'une base commune à ces deux maladies.

Le traitement des maladies neurodégénératives, notamment maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer et les maladies des atrophies multisystématisées que préconise la présente découverte (relative à l'utilisation des dérivés du sildénafil dans la fabrication de médicaments) n'inclut ni des médicaments dopaminergiques, comme la levodopa, ni des anticholinergiques, comme le bipéridène dans la maladie de Parkinson. Mieux encore, ce nouveau traitement permettra aux patients qui font usage de tels médicaments de s'en passer, ou de les réduire drastiquement.

En outre, on a constaté l'existence de récepteurs neuronaux d'acetycholine nicotinique qui interviennent dans les fonctions cognitives telles que l'attention et la mémoire et qui sont impliqués dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives.

Il en est de même en ce qui concerne l'oxyde nitrique, considé comme une des molécules messager qui joue normalement un rôle important dans le système nerveux central dans des mécanismes tels que la synaptogenèse au cours du développement cérébral, la plasticité synaptique liée à l'apprentissage et la formation de la mémoire et la régulation du flux sanguin central. Toutefois, l'oxyde nitrique se trouve également impliqué dans des processus neuropathophysiologiques tels que certaines maladies neurodégénératives.

Le sildénafil favorise la libération d'oxyde nitrique dans les tissues corporels.

Il n'existe à ce jour aucun traitement relatif aux deux maladies ci-dessus mentionnées qui préconise l'utilisation du sildénafil, ou de ses dérivés, bien tout seul ou bien comme partenaire synérgique des traitements déjà acceptés et agréés.

La présente invention consiste à utiliser le sildénafil ou un dérivé de celui-ci dans la fabrication d'un médicament que préférablement devrait être administré de façon continue. Et dont les doses pourront aller de 0,1 à 6,5 par jour et par kg de poids corporel du patient.

A titre d'exemple, le patient peut recevoir une dose de sildénafil qui peut débuter à 1,6 mg par kg et par jour, divisée de préférence en quatre prises quotidiennes de 0,4 mg par kg corporel, pour diminuer ensuite en fonction de la régression des symptômes de la maladie (et des besoins vitaux et sexuels du patient masculin).

La présente invention inclut aussi une méthode de traitement pour les maladies neurodégénératives et en particulier la maladie de Parkinson. Elle établit l'administration de sildénafil, ou d'un dérivé de celui-ci, à raison de 0,1 à 6,5 mg par jour et par kg corporel du patient. Ce traitement à long terme peut, dès le premier mois, produire des effets positifs mais ce n'est qu'au bout de quelques mois que l'on constatera une diminution substantielle, voire une disparition des symptômes physiques et neuropsychologiques avant d'atteindre une stabilisation. Les symptômes physiques auxquels il est fait référence, dans la maladie de Parkinson, sont : tremblement, rigidité axiale, difficultés pour marcher, problèmes de diction. Par ailleurs, les symptômes neuropsychologiques dont il est question sont la perte de mémoire et l'impuissance sexuelle chez le sujet masculin.

La meilleur méthode d'administration de ce médicament (composé exclusivement de sildénafil) est la voie sous-cutanée au moyen d'une bombe extra-corporelle qui assure la continuité de la dose requise de sildénafil. La dose doit s'adapter aux besoins du patient grâce à un régulateur de vitesse alimenté par piles.

Mais aussi ce médicament peut être administré sous toute autre forme galénique permettant une libération contrôlée des principes actifs.

Il peut donc être administrée sous forme d'un patch transdermique.

L'administration du sildénafil pourrait tout aussi bien s'effectuer par la prise par voie orale, en une ou plusieurs prises par jour.

Comme exemple de l'utilisation de la molécule précitée, dans une des maladies neurodégénératives, celle de Parkinson, l'on peut présenter le cas suivant :

Exemple : sujet féminin de 50 ans, de 55 kg, et dont la maladie de Parkinson a été diagnostiquée il y a 3 ans. La patiente n'a consommé de la dopamine que dans la quantité requise pour déterminer l'exactitude du diagnostic au début de la maladie.

Dans l'échelle de mesure clinique des symptômes avant le début du traitement, sans ingestion de levodopa, qui va de 0 (absence de symptôme) à 4 (manifestation maximale du symptôme), ce sujet présentait les valeurs suivantes:

Tremblement : 2 ; Rigidité axiale : 2 ; Difficultés pour marcher : 1 ; Problèmes de diction : 0 ;

Perte de mémoire, états dépressifs fréquents.

Protocole suivi :

Périodes de 15 jours	Consommation quotidienne	
		Sildénafil
1		3 prises de 25 mg
2		3 prises de 25 mg
3		3 prises de 25 mg
4		3 prises de 25 mg
5		3 prises de 25 mg
6		3 prises de 25 mg
7		3 prises de 25 mg
8		3 prises de 25 mg

Après quatre mois d'ingestion journalière de sildénafil, elle présente une significative réduction des symptômes propres à la maladie de Parkinson

Dans l'échelle de mesure clinique des symptômes après quatre mois de traitement, sans ingestion de levodopa, qui va de 0 (absence de symptôme) à 4 (manifestation maximale du symptôme), ce sujet présente les valeurs suivantes:

Tremblement : 1 ; Rigidité axiale : 0 ; Difficultés pour marcher : 0 ; Problèmes de diction : 0

Disparition de symptômes neuropsychologiques (perte de mémoire, états dépressifs).

REVENDICATIONS

1) Utilisation du sildénafil pour la fabrication d'un médicament pour être administré par voie oral, en une ou plusieurs prises par jour, et en doses de 0,1 à 6,5 mg par jour et par kg de poids corporel du patient dans le traitement des maladies neurodégénératives.
2) Utilisation selon la revendication précédente dans laquelle le médicament est sous forme galénique permettant une libération contrôlée des principes actifs
3) Utilisation du sildénafil pour la fabrication d'un médicament en forme de patchs transdermiques pour être administré de façon continue de 0,1 à 6,5 mg par jour et par kg de poids corporel du patient dans le traitement des maladies neurodégénératives.
4) Utilisation selon les revendications 1 et 2 dans laquelles le médicament est sous forme liquide et administré par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe extracorporelle.
5) Utilisation selon l'une des revendications précédentes du sildénafil pour fabriquer un médicament ayant pour but le traitement de la maladie d'Alhzeimer.
6) Utilisation selon l'une des revendications précédentes du sildénafil pour fabriquer un médicament ayant pour but le traitement de la maladie de Parkinson.