



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1999/04/22
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1999/11/04
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2009/09/08
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2000/10/20
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1999/000953
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1999/055336
 (30) Priorité/Priority: 1998/04/24 (FR98/05153)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 31/428* (2006.01),
A61K 31/165 (2006.01), *A61K 31/198* (2006.01),
A61P 25/28 (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
 BLANCHARD-BREGEON, VERONIQUE, FR;
 IMPERATO, ASSUNTA, FR;
 MOUSSAOUI, SALIHA, FR;
 OBINU, MARIE-CARMEN, FR;
 REIBAUD, MICHEL, FR

(73) Propriétaire/Owner:
 AVENTIS PHARMA S.A., FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : ASSOCIATIONS DE RILUZOLE ET DE LEVODOPA POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE
 PARKINSON

(54) Title: RILUZOLE AND LEVODOPA COMBINATIONS FOR TREATING PARKINSON'S DISEASE

(57) **Abrégé/Abstract:**

Association de la lévodopa et du riluzole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé et utilisation de cette association pour le traitement de la maladie de Parkinson.

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/425</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 99/55336 (43) Date de publication internationale: 4 novembre 1999 (04.11.99)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00953 (22) Date de dépôt international: 22 avril 1999 (22.04.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/05153 24 avril 1998 (24.04.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BLANCHARD-BREGEON, Véronique [FR/FR]; 73, rue Bobillot, F-75013 Paris (FR). IMPERATO, Assunta [IT/FR]; 195 bis, rue Raymond Losserand, F-75014 Paris (FR). MOUSSAOUI, Saliha [MA/FR]; 166, avenue Maréchal de Lattre de Tassigny, F-94120 Fontenay sous Bois (FR). OBINU, Marie-Carmen [IT/FR]; 195 bis, rue Raymond Losserand, F-75014 Paris (FR). REIBAUD, Michel [FR/FR]; Bâtiment E, 1, place de la Lévière, F-94000 Créteil (FR). (74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avec revendications modifiées.</i></p>	
<p>(54) Title: RILUZOLE AND LEVODOPA COMBINATIONS FOR TREATING PARKINSON'S DISEASE</p>		
<p>(54) Titre: ASSOCIATIONS DE RILUZOLE ET DE LEVODOPA POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention concerns a combination of levodopa and riluzole or a pharmaceutically acceptable salt of said compound and the use of said combination for treating Parkinson disease.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>Association de la lévodopa et du riluzole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé et utilisation de cette association pour le traitement de la maladie de Parkinson.</p>		

**ASSOCIATIONS DE RILUZOLE ET DE LEVODOPA POUR LE TRAITEMENT
DE LA MALADIE DE PARKINSON**

La présente invention concerne une association de la L-DOPA et du riluzole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé et l'utilisation de cette association
5 pour le traitement de la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson est liée à une destruction du locus niger (substance noire) qui a pour conséquence une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée et donc une diminution massive des taux de la dopamine au niveau du striatum. Pour compenser la déplétion en dopamine qui est consécutive à la
10 dégénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée chez les patients parkinsoniens, la L-DOPA (3-(3,4-dihydroxyphényl)-L-alanine) ou lévodopa qui est convertie en dopamine par la dopa décarboxylase est utilisée comme traitement symptomatique de la maladie de Parkinson. Après administration orale, la L-DOPA, est massivement décarboxylée au niveau périphérique en dopamine qui ne traverse pas
15 la barrière hématoencéphalique; c'est pourquoi, elle est généralement administrée en association avec un inhibiteur de décarboxylase tel que le bensérazide ou la carbidopa. Ces inhibiteurs de la décarboxylase permettent en effet de réduire par environ 5 la dose de la L-DOPA (Rondot P. et coll., Pharmacologie Clinique, bases de la thérapeutique, publié par J.-P. Giroud, G. Mathé et G. Meyniel, 2ème édition, Expansion Scientifique
20 Française, 1988, page 1127).

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, la L-DOPA réduit la sévérité des symptômes tels que la bradykinésie (pauvreté des mouvements), la rigidité musculaire et les tremblements. Cependant le traitement chronique avec la L-DOPA conduit, chez
25 30% à 80% des patients parkinsoniens, à des effets secondaires et, en particulier, à des dyskinésies (J.G. Nutt, Neurology, 40, 340-345, 1990).

Ces dyskinésies sont également reproduites par un traitement chronique avec la L-DOPA chez les marmousets rendus parkinsoniens suite à une injection de la MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine), une toxine qui détruit les neurones

dopaminergiques de la voie nigrostriée (R.K.B. Pearce et coll., Movement Disorders, vol 10, N°6, 731-740, 1995; A. Ekesbo et coll., Neuroreport, 8, 2567-2570, 1997).

Le riluzole (2-amino-6-trifluorométhoxybenzothiazole) est commercialisé pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Il est également connu pour son effet
5 neuroprotecteur dans le traitement de la maladie de Parkinson (WO94/15601).

Il a maintenant été trouvé que l'association de riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de L-DOPA améliore l'activité locomotrice des marmousets parkinsoniens et, de plus, prévient les dyskinésies induites par la L-DOPA.

- 10 L'activité de l'association riluzole et L-DOPA est déterminée selon le protocole suivant : 6 marmousets adultes (*Callithrix jacchus*, Harlan UK) âgés de 25 mois et pesant entre 300 et 350 g sont hébergés dans des cages en acier inoxydable (50 cm de largeur x 20 cm de profondeur x 23 cm de hauteur) avec des portes grillagées, ces cages étant connectées à des plus petites cages (28 x 20 x 23 cm) dans lesquelles les
15 marmousets peuvent dormir. Les animaux sont hébergés dans un environnement contrôlé : température de $24 \pm 2^\circ\text{C}$, humidité de 55%, avec un cycle jour-nuit de 12 heures. Les marmousets ont libre accès à l'eau et ont à disposition chaque jour 35 g de nourriture riche en carbohydrates, protéines et vitamines mélangée avec de l'eau, du lait et du sucre et également des fruits frais.
- 20 Tous les animaux reçoivent 3 injections de 2 mg/kg de MPTP par voie sous-cutanée, aux jours 1, 7 et 32. Au jour 32, les animaux sont partagés en 2 groupes. Le groupe 1 (groupe contrôle) reçoit 2 administrations orales de saccharose 10% et le groupe 2 (groupe traité) reçoit 2 administrations orales de riluzole (10 mg/kg) suspendu dans la méthylcellulose 0,5 %, chaque jour jusqu'au jour 104. Au jour 47, les deux groupes
25 d'animaux reçoivent une administration orale de L-DOPA (Modopar^R 125 dispersible Roche (L-DOPA (25 mg) + bensérazide (6,25 mg)). Au jour 48, ils reçoivent 2 administrations orales et à partir du jour 49 jusqu'au jour 104, ils reçoivent chaque jour 3 administrations orales de L-DOPA.

ACTIVITE LOCOMOTRICE

L'activité locomotrice est déterminée en plaçant les animaux dans des cages de test (50 cm x 83cm x 77 cm) qui sont équipées de 3 perchoirs sur lesquels les animaux peuvent sauter ainsi que d'une porte en plexiglass en face de laquelle est placée une
5 caméra. Cette caméra est reliée à un système d'analyseur d'image (Vigie Primates, View Point^R) qui est capable de calculer la quantité des mouvements de 8 marmousets, simultanément et indépendamment pendant la durée du test. Le principe de ce système est de quantifier les mouvements des animaux dans la cage dans une
10 fenêtre de temps déterminée (5s). L'image est digitalisée avec une définition 800 x 600 avec 256 niveaux de gris et les changements en pixels d'une image à l'autre sont comptés. Ceci permet de classer l'activité locomotrice en mouvements petits, moyens ou grands. Chaque classe de mouvements est analysée toutes les 10 minutes pendant une période d'une heure. L'activité locomotrice des animaux est mesurée pendant la phase d'exploration c'est-à-dire immédiatement après qu'ils soient placés dans la
15 cage de test.

SCORE DYSKINESIQUE

Le score dyskinésique est déterminé selon plusieurs paramètres et chacun avec un degré d'intensité différent:

PARAMETRES	SCORE DYSKINESIQUE				
	0	1	2	3	4
test du perchoir	normal	léger	modéré	marqué	sévère
test d'escalade	normal	léger	modéré	marqué	sévère
pattes (antérieures, postérieures)	mouvement amplitude normale	mouvement faible amplitude	mouvement grande amplitude		
posture (dos)	normale	courbure modérée	courbure marquée		
saut	normal	incoordonné			
motilité	normale	hyperactive			
chorée	absente	présente			
dystonie	absente	présente			
regard	normal	répétitif			
stéréotypies	absentes	présentes			
mouvements orolinguaux	absents	présents			
vocalisation	normale	pour observer	pour communiquer	absente	

Ce score est mesuré aux jours 57, 60, 67 et 104.

- 5 L'évaluation est faite 30 mn ou 2 h après la première injection journalière de la L-DOPA (4 h après la solution de riluzole ou de saccharose).

Les résultats sont reportés dans les tableaux 1 à 5 et les figures 1, 2A, 2B et 3 :

Le tableau 1 et la figure 1 montrent que l'administration aiguë de la L-DOPA à la dose de 25 mg/kg, 15 jours après la 3ème injection de MPTP, augmente l'activité

locomotrice en diminuant les petits mouvements et en augmentant les grands mouvements. Ces résultats démontrent donc que l'administration aiguë de la L-DOPA améliore l'activité locomotrice.

Les tableaux 2, 3 et 4 et les figures 2A et 2B montrent que la L-DOPA, après un traitement répété de 10 jours et de 20 jours, n'a pas ou a peu d'effet bénéfique sur l'activité locomotrice des marmousets parkinsoniens.

Les tableaux 2, 3 et 4 et les figures 2A et 2B montrent aussi que le riluzole à la dose de 10 mg/kg, par voie orale, 2 fois par jour pendant 72 jours est capable d'améliorer l'activité locomotrice et ceci est observé aussi bien après 10 jours qu'après 20 jours de traitement avec la L-DOPA.

Le tableau 5 et la figure 3 montrent que les administrations répétées de la L-DOPA (25 mg/kg, par voie orale, 3 fois par jour) produisent des dyskinésies observées aux jours 57, 60, 67 et 104, avec un effet maximal au jour 104.

Le tableau 5 et la figure 3 montrent aussi que le riluzole (à la dose de 10 mg/kg, par voie orale, 2 fois par jour) réduit les dyskinésies induites par la L-DOPA et ceci est observé du jour 57 au jour 104.

**TABLEAU 1 : Effet de la L-DOPA sur l'activité locomotrice
des marmousets parkinsoniens**

Classe des mouvements	Marmouset n°.	Groupe 1 (saccharose)								
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
	Intervalle de temps des mesures	<i>avant MPTP</i>			<i>avant la 1ère administration de la L-DOPA</i>			<i>30 mn après la 1ère administration de la L-DOPA</i>		
Mouvements petits	1 - 10	290	15	10	90	175	50	5	305	20
	11 - 20	25	0	40	135	35	115	25	35	10
	21 - 30	215	20	5	85	95	485	5	20	0
	31 - 40	40	0	0	45	0	455	15	60	55
	41 - 50	60	35	0	45	5	560	45	15	10
	51 - 60	120	5	5	115	50	545	30	35	35
	Moyenne ± E.S.M..	49 ± 19			171 ± 46 *			40 ± 16 +		
Mouvements moyens	1 - 10	140	185	60	255	285	375	235	270	250
	11 - 20	165	75	60	260	270	475	190	290	240
	21 - 30	200	245	165	275	175	75	225	205	110
	31 - 40	270	115	15	310	130	130	355	205	255
	41 - 50	270	265	125	280	95	40	260	165	165
	51 - 60	280	150	155	255	110	55	240	200	215
	Moyenne ± E.S.M..	163 ± 19			214 ± 28			226 ± 13 *		
Mouvements grands	1 - 10	175	405	535	260	145	180	365	30	335
	11 - 20	410	525	500	205	295	10	385	275	350
	21 - 30	185	335	430	240	330	40	370	375	490
	31 - 40	290	485	585	245	470	15	230	335	290
	41 - 50	270	300	475	275	500	0	295	420	425
	51 - 60	200	445	440	230	440	0	330	365	350
	Moyenne ± E.S.M..	388 ± 30			216 ± 38 **			334 ± 23 +		

Différence significative *versus* la valeur avant MPTP : * P≤0,01 ** P≤0,001 (test Student); différence significative *versus* la valeur avant la L-DOPA : + P≤0,01 (test

5 Student)

**TABLEAU 2 : Effet du riluzole sur l'activité locomotrice
chez les marmousets dyskinésiques**

Avant MPTP

Classe des mouvements	Intervalle de temps de mesure (mn)	Temps passé en déplacements					
		<i>Groupe 1</i>			<i>Groupe 2</i>		
	Marmouset n°.	1	2	3	4	5	6
Mouvements petits	1 - 10	290	15	10	35	10	5
	11 - 20	25	0	40	25	0	0
	21 - 30	215	20	5	70	25	40
	31 - 40	40	0	0	45	0	5
	41 - 50	60	35	0	105	0	10
	51 - 60	120	5	5	25	55	5
		Moyenne ± E.S.M.	37 ± 10				
Mouvements moyens	1 - 10	140	185	60	50	60	35
	11 - 20	165	75	60	45	85	35
	21 - 30	200	245	165	105	95	150
	31 - 40	270	115	15	80	60	80
	41 - 50	270	265	125	160	60	145
	51 - 60	280	150	155	245	215	95
		Moyenne ± E.S.M.	132 ± 13				
Mouvements grands	1 - 10	175	405	535	520	535	565
	11 - 20	410	525	500	530	515	565
	21 - 30	185	335	430	425	480	410
	31 - 40	290	485	585	475	540	515
	41 - 50	270	300	475	335	540	445
	51 - 60	200	445	440	330	330	500
		Moyenne ± E.S.M.	432 ± 19				

**TABLEAU 3 : Effet du riluzole sur l'activité locomotrice
chez les marmousets dyskinésiques**

10 jours après la L-DOPA

Classe des mouvements	Intervalle de temps des mesures (mn)	Temps passé en déplacements (évalué 30 mn après la 1ère administration journalière de la L-DOPA)					
		<i>Groupe 1 (saccharose)</i>			<i>Groupe 2 riluzole (2 x 10 mg/kg)</i>		
		Marmouset n°.	1	2	3	4	5
Mouvements petits	1 - 10	5	510	375	5	5	5
	11 - 20	0	500	295	0	5	45
	21 - 30	0	560	365	0	125	50
	31 - 40	10	485	370	0	145	25
	41 - 50	10	465	230	30	195	40
	51 - 60	205	225	240	35	210	100
	Moyenne ± E.S.M..	269 ± 47***			57 ± 16⁺⁺⁺		
Mouvements moyens	1 - 10	115	55	190	40	105	80
	11 - 20	70	70	295	35	140	185
	21 - 30	100	40	235	60	120	115
	31 - 40	155	35	175	140	215	190
	41 - 50	155	115	370	155	205	175
	51 - 60	165	305	235	135	125	190
	Moyenne ± E.S.M..	160 ± 23			134 ± 13		
Mouvements grands	1 - 10	485	40	40	560	495	520
	11 - 20	530	30	10	565	455	370
	21 - 30	500	0	0	540	355	435
	31 - 40	435	80	55	460	240	385
	41 - 50	435	20	0	415	200	385
	51 - 60	230	70	125	430	265	310
	Moyenne ± E.S.M..	171 ± 48***			410 ± 25⁺⁺⁺		

Différence significative *versus* valeur avant MPTP : *** P ≤ 0,0001 (test de Student)

Différence significative *versus* valeur de contrôle : ⁺⁺⁺ P ≤ 0,0001 (test de Student).

**TABLEAU 4 : Effet du riluzole sur l'activité locomotrice
chez les marmousets dyskinésiques**

20 jours après la L-DOPA

Classe des mouvements	Intervalle de temps des mesures (mn)	Temps passé en déplacement (évalué 30 mn après la 1ère administration journalière de la L-DOPA)					
		Groupe 1 (saccharose)			Groupe 2 riluzole (2 x 10 mg/kg)		
	Marmouset n°.	1	2	3	4	5	6
Mouvements petits	1 - 10	105	5	45	5	130	35
	11 - 20	40	0	45	5	395	5
	21 - 30	120	10	105	0	170	20
	31 - 40	125	0	65	5	275	15
	41 - 50	130	15	265	0	135	15
	51 - 60	185	0	230	0	345	15
	Moyenne ± E.S.M..		83 ± 19			87 ± 30	
Mouvements moyens	1 - 10	360	0	475	155	140	80
	11 - 20	260	20	475	255	160	105
	21 - 30	225	35	400	175	250	100
	31 - 40	325	55	300	180	175	80
	41 - 50	265	95	280	95	220	125
	51 - 60	315	30	315	90	180	105
	Moyenne ± E.S.M..		235 ± 37**			148 ± 13 ⁺	
Mouvements grands	1 - 10	140	600	85	445	335	490
	11 - 20	300	580	80	340	45	490
	21 - 30	255	555	95	425	180	480
	31 - 40	150	545	235	415	150	505
	41 - 50	205	490	55	505	245	460
	51 - 60	100	570	55	510	75	480
	Moyenne ± E.S.M..		283 ± 50**			365 ± 37	

Différence significative *versus* valeur avant MPTP : ** P ≤ 0,001 (test de Student)

Différence significative *versus* valeur de contrôle : ⁺ P ≤ 0,01 (test de Student).

TABLEAU 5 : Effet du riluzole sur les marmousets dyskinésiques

Jour après la 1 ^{ère} injection de MPTP	Score dyskinésique total (évalué 30 mn après la 1 ^{ère} administration journalière de la L-DOPA)							
	Groupe 1: contrôles (saccharose)				Groupe 2: riluzole (2 x 10 mg/kg p.o.)			
	Valeurs individuelles			Moyenne	Valeurs individuelles			Moyenne
Marmouset n°.	1	2	3	± E.S.M..	4	5	6	± E.S.M..
57	4	11	5	6,7 ± 2,1	3	3	1	2,3 ± 0,7
60	4	11	12	9,0 ± 2,5	3	3	1	2,3 ± 0,7 ⁺
67	4	14	12	10 ± 3,0	3	3	1	2,3 ± 0,7 ⁺
104	4	17	12	11 ± 3,8	1	3	3	2,3 ± 0,7 ⁺

Jour après la 1 ^{ère} injection de MPTP	Score dyskinésique total (évalué 2 h après la 1 ^{ère} administration journalière de la L-DOPA)							
	Groupe 1: contrôles (saccharose)				Groupe 2: riluzole (2 x 10 mg/kg p.o.)			
	Valeurs individuelles			Moyenne	Valeurs individuelles			Moyenne
Marmouset n°.	1	2	3	± E.S.M..	4	5	6	± E.S.M..
57	3	10	5	6,0 ± 2,1	3	3	0	2,0 ± 1,0
60	4	9	12	8,3 ± 2,3	2	3	1	2,0 ± 0,6 ⁺
67	4	13	13	10 ± 3,0	3	3	1	2,3 ± 0,7 ⁺
104	5	17	12	11 ± 3,0	1	3	3	2,3 ± 0,7 ⁺

Différence significative intergroupe *versus* valeur de contrôle égale : ⁺ P ≤ 0,05 (test de Student).

- 5 En conclusion, ces résultats démontrent que, d'une part, la L-DOPA après une administration aiguë a amélioré l'activité locomotrice en diminuant les petits déplacements, et en augmentant les grands déplacements des marmousets parkinsoniens. Au contraire, la L-DOPA, après un traitement répété, a non seulement produit peu ou pas d'effet sur l'activité locomotrice, mais a en plus produit des effets
- 10 secondaires, les dyskinésies chez les marmousets parkinsoniens.

D'autre part, ces résultats montrent que chez les marmousets parkinsoniens, le riluzole améliore l'activité locomotrice et prévient le développement des dyskinésies induites par le traitement chronique de la L-DOPA. L'association riluzole et L-DOPA a donc un double effet bénéfique chez les marmousets parkinsoniens, en améliorant
5 l'activité locomotrice et en diminuant les effets secondaires, les dyskinésies, induits par la L-DOPA.

Le riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et la L-DOPA peuvent être administrés sous forme d'une combinaison et éventuellement associés à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement
10 actif.

Le riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et la L-DOPA peuvent également être administrés séparément ou d'une manière étalée dans le temps de façon à obtenir le maximum d'efficacité.

Ainsi au sens de la présente invention, les associations ne sont pas uniquement
15 limitées à celles qui sont obtenues par mélange physique des constituants mais aussi à celles qui permettent une administration séparée qui peut être simultanée ou étalée dans le temps.

On peut également ajouter à cette association un inhibiteur de la décarboxylase tel que le bensérazide ou la carbidopa.

20 Dans les associations selon l'invention, on utilise généralement 10 à 400 parties en poids de riluzole pour 100 à 6000 parties en poids de L-DOPA et, de préférence, 200 à 4000 parties en poids de L-DOPA ou l'équivalent de cette quantité lorsque la L-DOPA est en mélange avec un inhibiteur de décarboxylase. Généralement, la quantité de L-DOPA lorsque celle-ci est en mélange avec un inhibiteur de L-DOPA
25 est de 50 à 1500 parties en poids.

Lorsque l'inhibiteur de décarboxylase est le bensérazide, on en utilise généralement une quantité en poids 2 à 6 fois moindre que la quantité de L-DOPA et plus particulièrement 4 fois moindre que la quantité de L-DOPA.

Lorsque l'inhibiteur de décarboxylase est la carbidopa, on en utilise généralement une
5 quantité en poids 2 à 15 fois moindre que la quantité de L-DOPA et plus particulièrement 4 à 10 fois moindre que la quantité de L-DOPA.

L'association peut être employée par voie orale, parentérale ou rectale.

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

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des
15 comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés 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
20 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
25 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 compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

La présente invention concerne également la méthode de traitement des patients parkinsoniens qui consiste à administrer au patient une association L-DOPA et riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et éventuellement un inhibiteur de décarboxylase soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement de 10 à 400 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 à 200 mg de riluzole et de 100 à 6000 mg et de préférence 200 à 4000 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires de 100 à 250 mg de L-DOPA ou l'équivalent de cette dose lorsque la L-DOPA est administrée avec un inhibiteur de décarboxylase. Ainsi lorsque la L-DOPA est administrée avec un inhibiteur de décarboxylase la dose de L-DOPA est généralement de 50 à 1500 mg par jour par voie orale.

Lorsque l'inhibiteur de décarboxylase est le bensérazide, il est préférable d'administrer par jour, par voie orale, pour un adulte, 10 à 400 mg de riluzole, 50 à 1500 mg de L-DOPA et une quantité de bensérazide en poids 2 à 6 fois moindre et particulièrement 4 fois moindre que la quantité en poids de L-DOPA.

- 5 Lorsque l'inhibiteur de décarboxylase est la carbidopa, il est préférable d'administrer par jour, par voie orale, pour un adulte, 10 et 400 mg de riluzole, 50 à 1500 mg de L-DOPA et une quantité de carbidopa en poids 2 à 15 fois moindre et particulièrement 4 à 10 fois moindre que la quantité en poids de L-DOPA.

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

REVENDICATIONS

1. Association de la lévodopa et du riluzole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
2. Association selon la revendication 1, comprenant également un inhibiteur de décarboxylase.
3. Association selon la revendication 2, dans laquelle l'inhibiteur de décarboxylase est le bensérazide ou la carbidopa.
4. Association selon la revendication 1, dans laquelle on utilise 10 à 400 parties en poids de riluzole pour 100 à 6000 parties en poids de lévodopa.
5. Association selon la revendication 1, dans laquelle on utilise 10 à 400 parties en poids de riluzole pour 200 à 4000 parties en poids de lévodopa.
6. Association selon la revendication 2, dans laquelle on utilise 10 à 400 parties en poids de riluzole, 50 à 1500 parties en poids de lévodopa en mélange avec un inhibiteur de décarboxylase.
7. Association selon la revendication 6, dans laquelle on utilise le bensérazide comme inhibiteur de décarboxylase.
8. Association selon la revendication 6, dans laquelle on utilise la carbidopa comme inhibiteur de décarboxylase.
9. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, comme préparation combinée pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

10. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour le traitement de la maladie de Parkinson.

1/3

Effet de la L-DOPA sur l'activité locomotrice chez les marmousets parkinsoniens

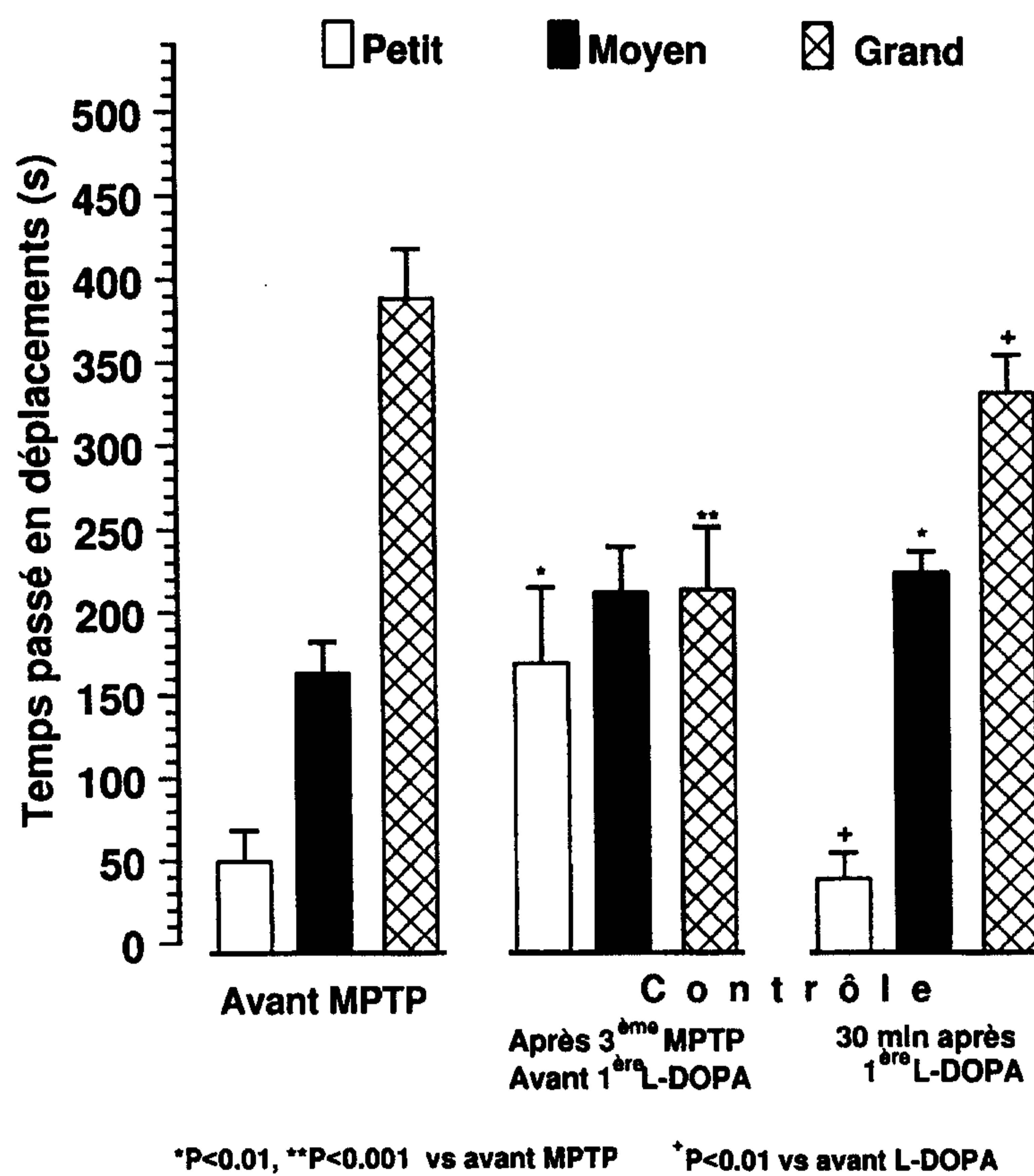


FIGURE 1

Effet du riluzole sur l'activité locomotrice chez les marmousets dyskinésiques

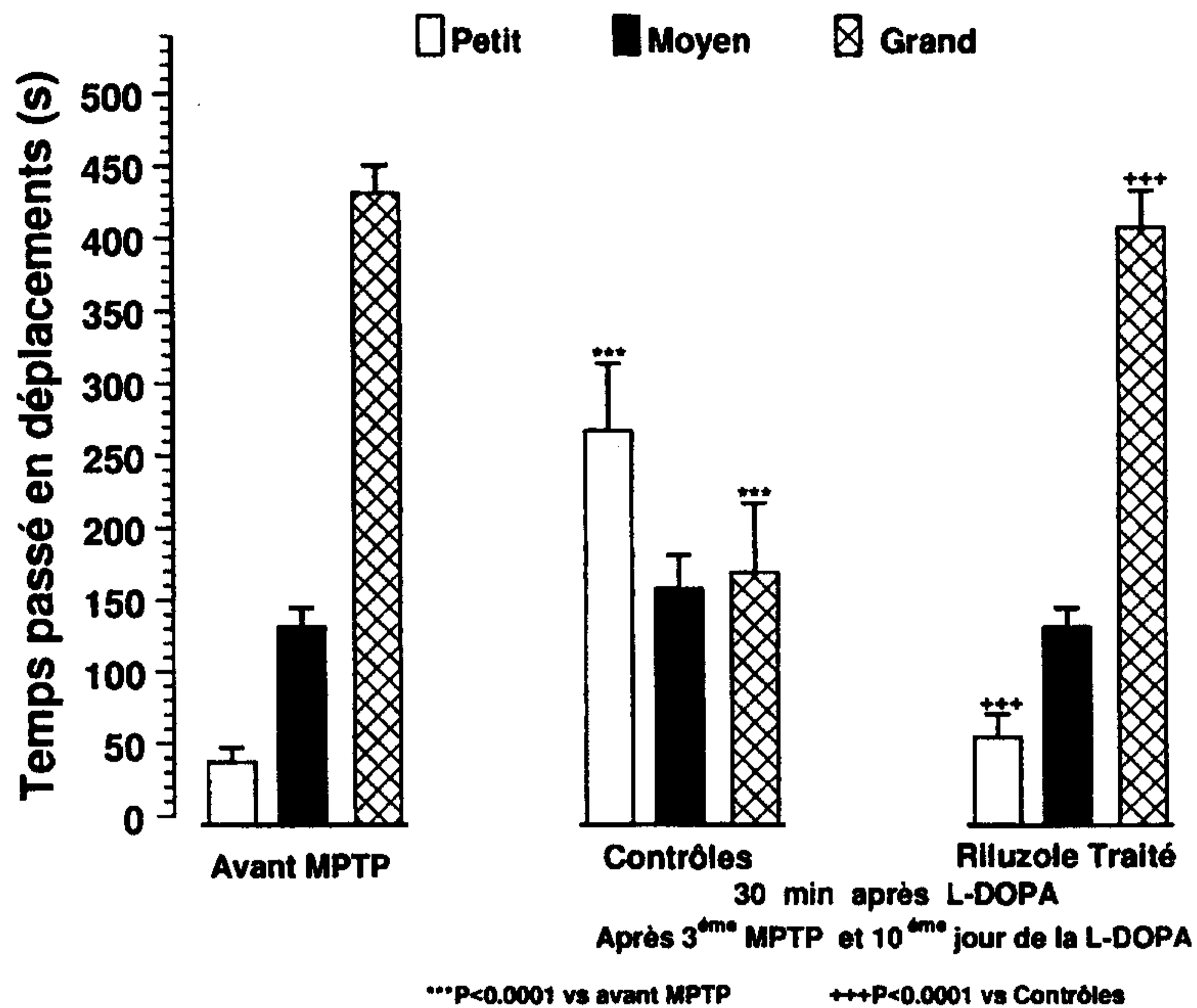


FIGURE 2A

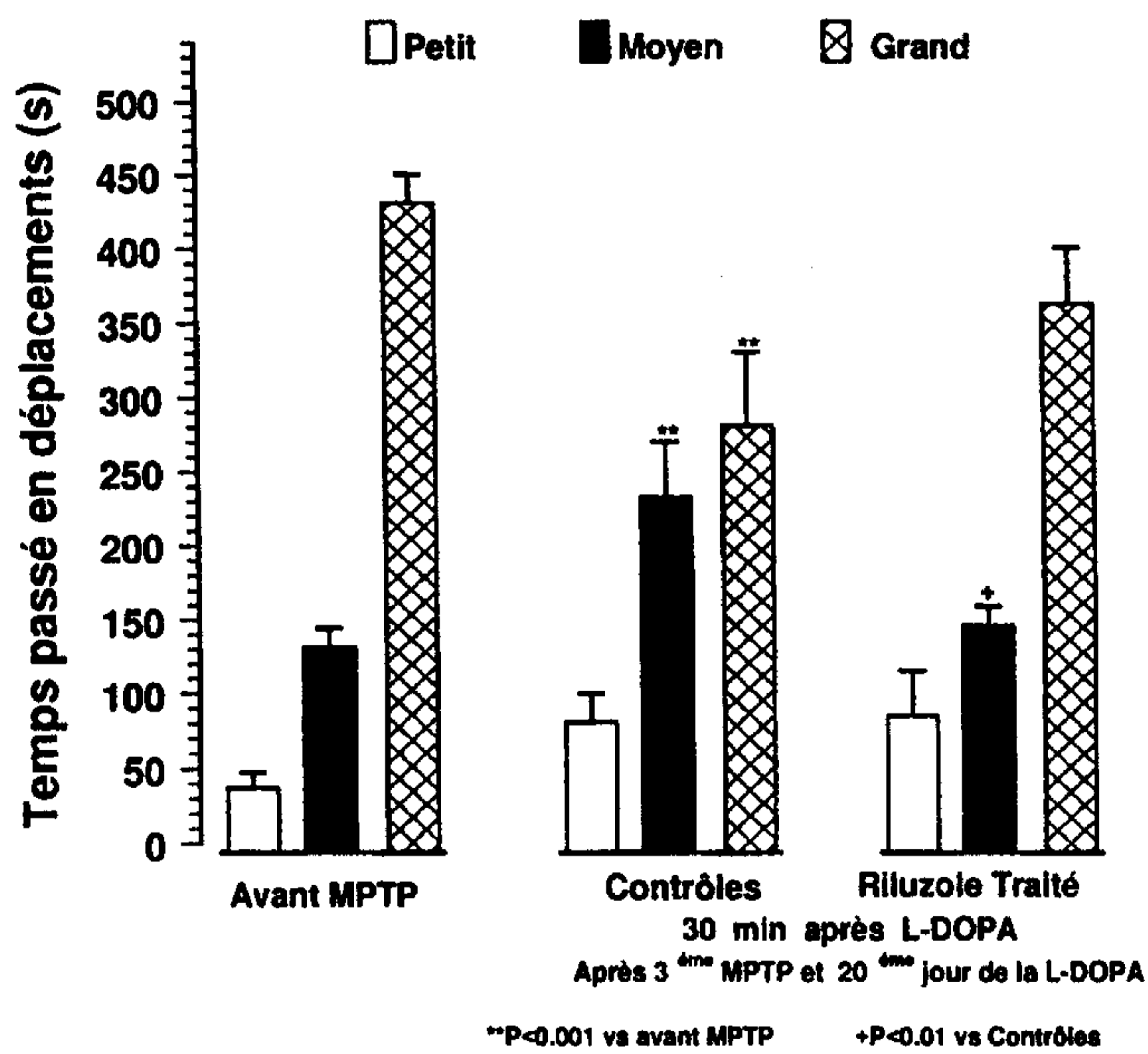


FIGURE 2B

Effet du riluzole sur les dyskinésies induites par la L-DOPA chez les marmousets parkinsoniens

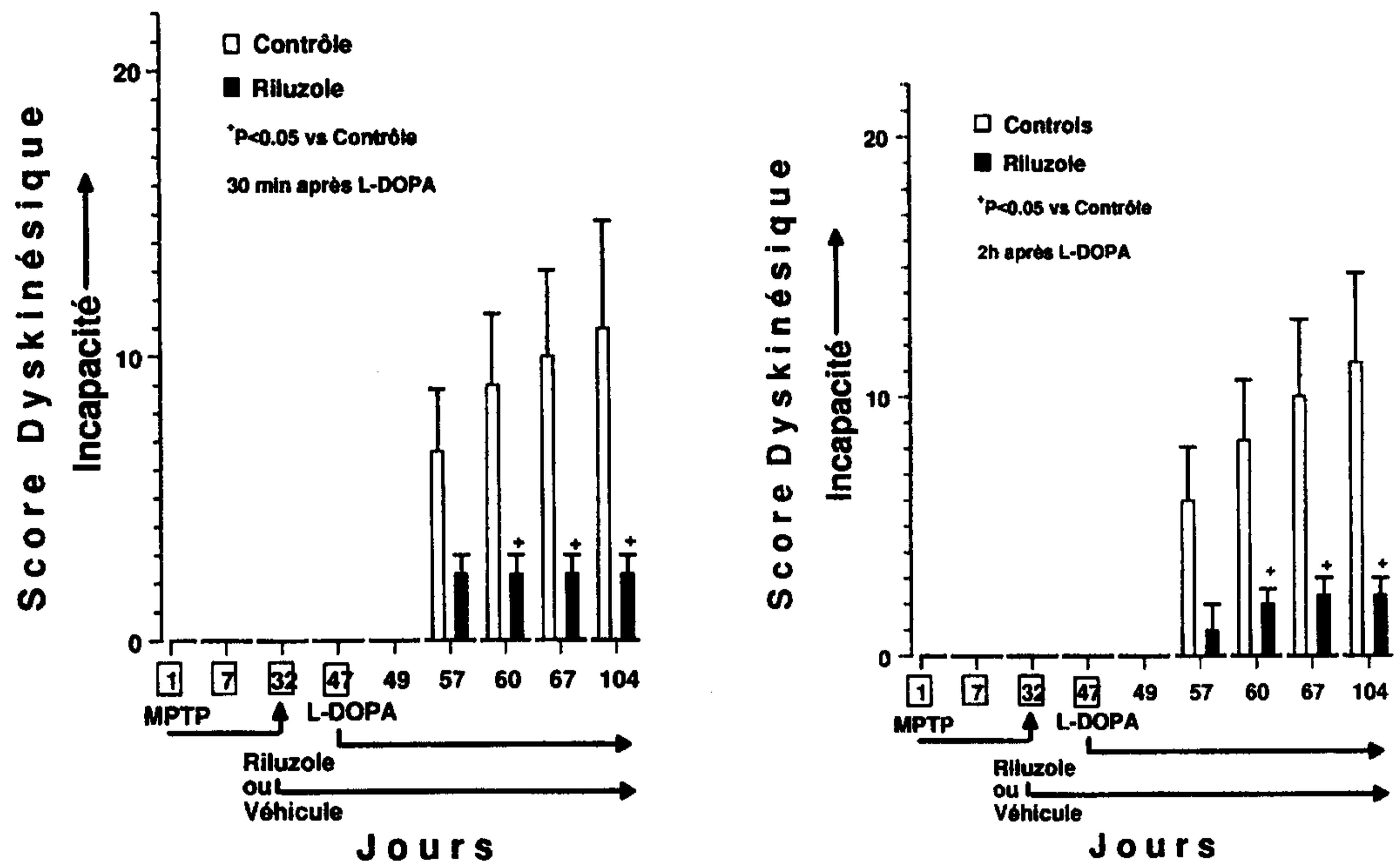


FIGURE 3