

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 926 995**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **08 00517**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 38/00 (2006.01), A 61 P 9/10**

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 31.01.08.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 07.08.09 Bulletin 09/32.

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) : *UNIVERSITE DE BOURGOGNE Eta-
blissement public* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : PESANT MATTHIEU, CONNAT JEAN
LOUIS et ROCHETTE LUC.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET CLAUDE GUIU.

⑤4 UTILISATION D'UN INHIBITEUR DE CASPASE-1 POUR LE TRAITEMENT DES PLAQUES
ATHEROMATEUSES.

⑤7 La présente invention concerne le domaine des mala-
dies cardio-vasculaires, en particulier l'athérosclérose.

La présente invention a ainsi pour objet de proposer des
compositions permettant un traitement des plaques athéro-
mateuses conduisant à l'athérosclérose et autres maladies
résultant du rétrécissement ou de l'occlusion de l'artère (in-
farctus du myocarde, angine de poitrine, accident vasculaire
cérébral, etc).

A cet égard, l'invention a pour objet l'utilisation de l'inh-
biteur de caspase-1 Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-chloromethylketo-
ne (Ac-YVAD-CMK) pour la préparation d'un médicament
pour la prévention et/ou le traitement des plaques athéro-
mateuses.

L'invention a également pour objet des compositions
pharmaceutiques comprenant ledit inhibiteur de caspase-1.

FR 2 926 995 - A1



- 1 -

La présente invention concerne le domaine des maladies cardio-vasculaires et plus spécifiquement l'athérosclérose. En particulier, la présente invention a pour objet de proposer des compositions permettant un traitement des plaques athéromateuses conduisant à l'athérosclérose et à d'autres maladies résultant du rétrécissement ou de l'occlusion d'artères (infarctus du myocarde, angine de poitrine, accident vasculaire cérébral, etc).

Les taux élevés de cholestérol dans le sang chez les patients, et plus particulièrement du cholestérol de type LDL, c'est-à-dire constitué par des lipoprotéines de faible densité, provoquent des accumulations de dépôts lipidiques au niveau des artères sous la forme d'athéromes qui conduisent à l'athérosclérose. Cette dernière entraîne un rétrécissement du diamètre artériel et s'accompagne donc d'un risque majeur de formation de caillots sanguins (thrombus) pouvant conduire à l'occlusion des artères concernées ou d'autres territoires vasculaires si le thrombus est transporté par la circulation sanguine.

Dans la lutte contre l'hypercholestérolémie, l'utilisation des statines (ou inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) est bien connue. Toutefois, si ces molécules ont démontré leur efficacité dans la diminution du taux de cholestérol dans le sang et dans la diminution du risque de la survenue ou de récurrence de maladies résultant du rétrécissement ou de l'occlusion d'artères, en limitant la progression de la plaque athéromateuse, elles n'ont a priori pas d'effet démontré contre l'installation desdites plaques d'athérome. De surcroît, certaines statines se sont avérées engendrer des effets secondaires suffisamment graves pour entraîner leur retrait du marché.

En outre, cette classe de molécules constitue aujourd'hui la principale option de traitement de ce type

- 2 -

de symptômes sans aucune autre alternative clairement disponible.

La présente invention a donc pour but d'obvier aux inconvénients susmentionnés en proposant de nouvelles compositions pharmaceutiques susceptibles d'être utilisées dans le traitement de plaques athéromateuses, non seulement en inhibant le développement desdites plaques mais aussi en empêchant l'installation de celles-ci.

Ces nouvelles compositions pharmaceutiques permettent de proposer des alternatives thérapeutiques à l'utilisation des statines ou de nouvelles combinaisons thérapeutiques avec ces mêmes molécules.

A cet égard, la présente invention a pour objet l'utilisation de l'inhibiteur de caspase-1 Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-chlorométhylketone (Ac-YVAD-CMK) pour la préparation d'un médicament pour le traitement des plaques athéromateuses.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant l'inhibiteur de caspase-1 Ac-YVAD-CMK et un vecteur ou un excipient pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

Les inventeurs ont en effet mis en évidence une activité de l'inhibiteur de caspase-1 à l'encontre du développement de plaques athéromateuses.

La présente invention a donc pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant à titre de substance active l'inhibiteur de caspase-1 Ac-YVAD-CMK en association avec un véhicule ou un excipient acceptables sur le plan pharmaceutique.

Quelle que soit la voie d'administration choisie, les compositions selon l'invention se présentent sous une forme favorable à la protection et à l'assimilation optimale du principe actif.

Les compositions selon l'invention peuvent être

administrées de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, elles peuvent être administrées de manière systémique, par voie orale, par inhalation ou par injection, comme par exemple par voie intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc, les voies intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, orale et par inhalation étant préférées.

Pour les injections, l'inhibiteur de caspase-1 est généralement conditionné sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. A cet égard, l'inhibiteur de caspase-1 est généralement dissous dans des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc, compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'Homme du Métier. Ainsi, les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

L'inhibiteur de caspase-1 peut également être administré sous forme de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, aérosols, etc, éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

L'inhibiteur de caspase-1 Ac-YVAD-CMK est disponible dans le commerce. Il peut également être synthétisé sans difficultés pour l'Homme de l'Art, selon les techniques classiques de synthèse de composés peptidiques.

L'invention a également pour objet l'utilisation de l'inhibiteur de caspase-1 Ac-YVAD-CMK dans le cadre de la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la prévention ou au traitement des plaques athéromateuses.

5 Au sens de l'invention, le terme traitement désigne aussi bien un traitement préventif que curatif, qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres agents ou traitements, comme par exemple une association avec des statines.

10 D'autres aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de l'exemple qui suit, fourni à titre illustratif et non limitatif.

EXEMPLE : mesure de la prévention du développement et du
15 traitement de plaques athéromateuses par l'inhibiteur de caspase-1 Ac-YVAD-CMK.

L'action de l'inhibiteur de caspase-1 Ac-YVAD-CMK a été mesurée sur des souris transgéniques (KO pour le gène LDLR) qui ont la propriété de développer des plaques
20 athéromateuses lorsqu'elles sont soumises à un régime hypercholestérolémiant. Ces souris développent des plaques athéromateuses au niveau des valves aortiques cardiaques dès trois semaines après le début dudit régime. Les mesures ont porté sur des souris (quatorze au total) ayant subi six
25 semaines de régime hypercholestérolémiant, au terme duquel elles ont été sacrifiées pour estimer l'étendue des lésions.

Après trois semaines, un premier groupe de sept souris a été traité par des injections intra-péritonéale de
30 l'inhibiteur de caspase-1 Ac-YVAD-CMK. Les injections ont été réalisées à fréquence d'une injection quotidienne sauf le dimanche, à une dose de 5mg/kg.

La mise en solution de l'inhibiteur de caspase-1 en vue des injections a été réalisée selon les préconisations

du fabricant.

Au bout des six semaines de régime, l'ensemble des souris a donc été sacrifié. L'étendue des lésions au niveau des valves aortiques cardiaques a été estimée sur des 5 coupes de 5µm d'épaisseur colorées au Red oil, par analyse informatique des images histologiques.

Le groupe témoin présente des lésions athéromateuses clairement visibles et de surfaces importantes. Sur le groupe de souris traitées, aucune ne présente de lésion 10 ayant une surface comparable à celle obtenue dans le groupe témoin, le développement des plaques étant significativement inférieur.

Le traitement avec l'inhibiteur de caspase-1 Ac-YVAD-CMK a donc permis de diminuer significativement 15 l'installation et la progression des plaques athéromateuses.

Il va de soi que les concentrations de l'inhibiteur de caspase-1, la durée de traitement, ainsi que l'optimisation de la formulation de la composition 20 pharmaceutique pourront être adaptées par l'Homme du Métier en fonction des patients, de la pathologie concernée, du mode d'administration, etc, sans sortir du cadre de la présente invention.

25

- 6 -

REVENDICATIONS

1 - Utilisation de l'inhibiteur de caspase-1 Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-chloromethylketone (Ac-YVAD-CMK) pour la
préparation d'un médicament pour la prévention et/ou le
5 traitement des plaques athéromateuses.

2 - Compositions pharmaceutiques comprenant
l'inhibiteur de caspase-1 Ac-YVAD-CMK et un vecteur ou un
excipient pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

10

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 704628
FR 0800517

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	<p>GYOENGYOESI MARIANN ET AL: "Inhibition of interleukin-1beta convertase is associated with decrease of neointimal hyperplasia after coronary artery stenting in pigs." MOLECULAR AND CELLULAR BIOCHEMISTRY, vol. 249, no. 1-2, juillet 2003 (2003-07), pages 39-43, XP002485079 ISSN: 0300-8177 page 40, colonne à gauche, paragraphe 'materials and methods', lignes 8-11 page 40, colonne à droite, paragraph 'results', lignes 1-4 figures 1 et 2</p> <p>-----</p>	1,2	<p>A61K38/00 A61P9/10</p> <hr/> <p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)</p> <p>A61P A61K C07K</p>
X	<p>LIU HUA-FENG ET AL: "Effects of specific interleukin-1 beta-converting enzyme inhibitor on ischemic acute renal failure in murine models" ACTA PHARMACOLOGICA SINICA, vol. 26, no. 11, novembre 2005 (2005-11), pages 1345-1351, XP002485080 ISSN: 1671-4083 page 1346, colonne à droite, lignes 1-6</p> <p>-----</p>	2	
X	<p>CHATTERJEE P K ET AL: "Differential effects of caspase inhibitors on the renal dysfunction and injury caused by ischemia-reperfusion of the rat kidney" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 503, no. 1-3, 25 octobre 2004 (2004-10-25), pages 173-183, XP004604903 ISSN: 0014-2999 * abrégé *</p> <p>-----</p>	2	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 juin 2008		Habedanck, Robert	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		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>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>			