

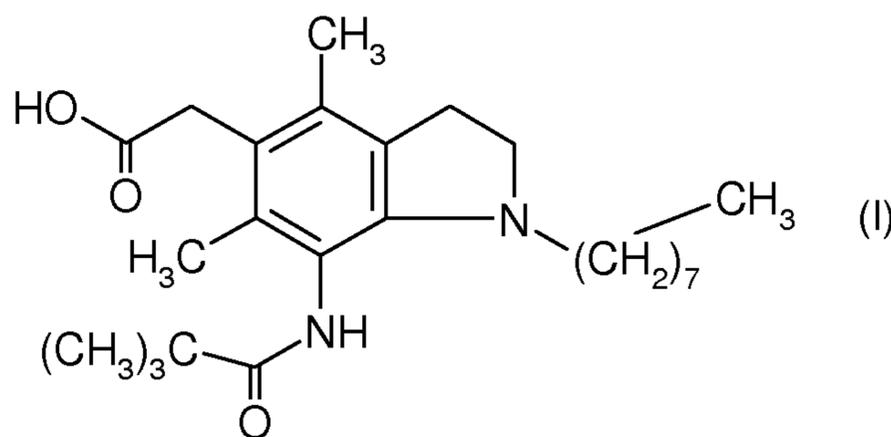


(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2008/07/17
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2009/01/29
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2010/01/07
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2008/051345
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2009/013433
(30) Priorité/Priority: 2007/07/19 (FR0756602)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 31/405* (2006.01),
A61K 31/404 (2006.01), *A61P 17/08* (2006.01),
A61P 17/10 (2006.01)
(71) Demandeur/Applicant:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, FR
(72) Inventeur/Inventor:
BIADATTI-PORTAL, THIBAUD, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : UTILISATION DU PACTIMIBE POUR LA PREPARATION D'UN MEDICAMENT DESTINE A PREVENIR OU A TRAITER UNE MALADIE DUE A UN DYSFONCTIONNEMENT DES GLANDES SEBACEES CHEZ L'HOMME OU L'ANIMAL

(54) Title: USE OF PACTIMIBE FOR THE PREPARATION OF A DRUG INTENDED TO PREVENT OR TREAT A DISEASE CAUSED BY A SEBACEOUS GLAND DYSFUNCTION IN HUMANS OR ANIMALS



(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins un composé choisi parmi la N-(1-octyl-5-carboxyméthyl-4, 6-diméthylindolin-7-yl)-2,2-diméthylpropanamide (pactimibe) de formule (I) ses sels pharmaceutiquement acceptables et ses solvates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter un désordre dû à un dysfonctionnement des glandes sébacées chez l'homme ou l'animal comme par exemple l'acné et/ou tout état ou pathologie lié à une surproduction de sébum, comme par exemple la dermatite séborrhéique, la peau grasse ou le cuir chevelu gras.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
29 janvier 2009 (29.01.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/013433 A3(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/405 (2006.01) A61P 17/08 (2006.01)(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/051345

(22) Date de dépôt international : 17 juillet 2008 (17.07.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

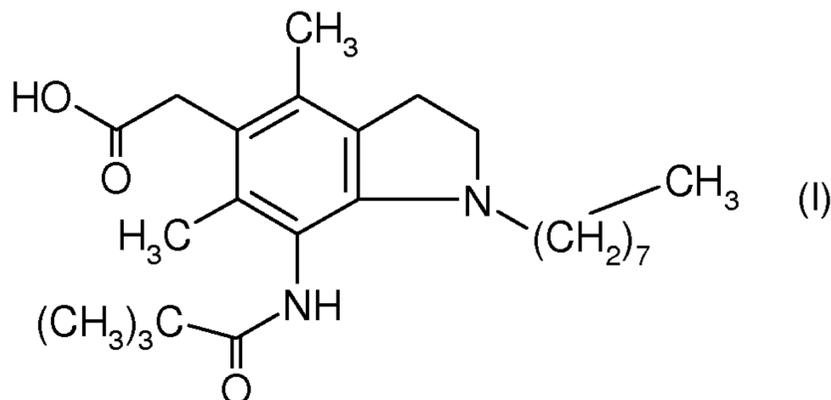
(30) Données relatives à la priorité :
0756602 19 juillet 2007 (19.07.2007) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : GAL-
DERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR];
2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : BIADATTI-
PORTAL, Thibaud [FR/FR]; 10 Bis, Chemin du Bois
d'Opio, F-06650 Opio (FR).(74) Mandataire : ANDRAL, Christophe; L'Oreal, River
Plaza - DIPI, 25-29 Quai Aulagnier, F-92665 As-
nieres-sur-Seine (FR).(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

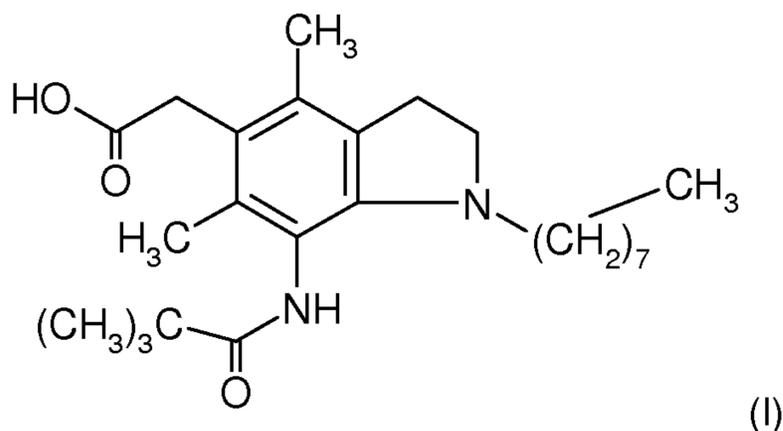
(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 26 mars 2009(54) Title: USE OF PACTIMIBE FOR THE PREPARATION OF A DRUG INTENDED TO PREVENT OR TREAT A DISEASE
CAUSED BY A SEBACEOUS GLAND DYSFUNCTION IN HUMANS OR ANIMALS(54) Titre : UTILISATION DU PACTIMIBE POUR LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT DESTINÉ À PRÉVENIR OU
À TRAITER UNE MALADIE DUE À UN DYSFONCTIONNEMENT DES GLANDES SÉBACÉES CHEZ L'HOMME OU
L'ANIMAL(57) Abstract: The invention relates to the use
of at least one compound selected from among
N-(1-octyl-5-carboxymethyl-4,6-dimethylin-
dolin-7-yl)-2,2-dimethylpropanamide
(pactimibe) having formula (I), the pharma-
ceutically acceptable salts thereof and the
pharmaceutically acceptable solvates of same,
for the preparation of a drug intended to prevent
or treat a disorder caused by a sebaceous gland
dysfunction in humans or animals, such as
acne and/or any condition or disorder linked
to an overproduction of sebum, for example
seborrheic dermatitis, oily skin or oily scalp.(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins un composé choisi parmi la N-(1 -octyl-5-carboxymé-
thyl-4,6-diméthylindolin-7-yl)-2,2-diméthylpropanamide (pactimibe) de formule (I) ses sels pharmaceutiquement acceptables et ses
solvates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter un désordre dû à un
dysfonctionnement des glandes sébacées chez l'homme ou l'animal comme par exemple l'acné et/ou tout état ou pathologie lié à une
surproduction de sébum, comme par exemple la dermite séborrhéique, la peau grasse ou le cuir chevelu gras.

Utilisation du pactimibe pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter une maladie due à un dysfonctionnement des glandes sébacées chez l'homme ou l'animal

La présente invention concerne une nouvelle utilisation du pactimibe, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, solvats pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter un désordre dû à un dysfonctionnement des glandes sébacées chez l'homme ou l'animal comme par exemple l'acné et/ou tout état ou pathologie lié à une surproduction de sébum, comme par exemple la dermatite séborrhéique, la peau grasse ou le cuir chevelu gras.

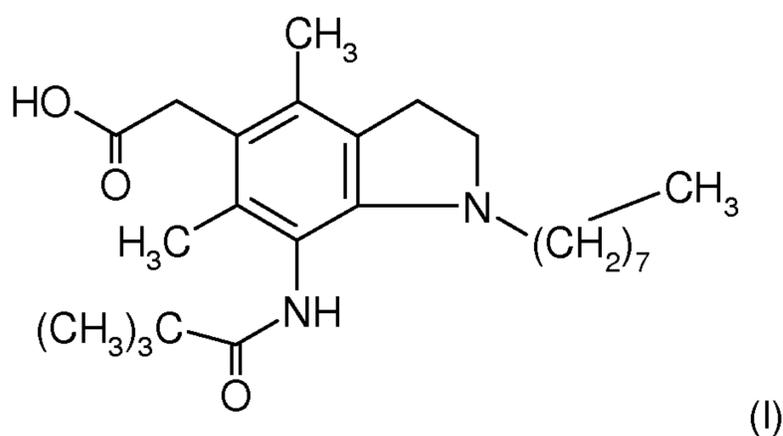
La demande de brevet EP 0866059 décrit une famille de dérivés hétérocycliques qui sont des inhibiteurs de l'enzyme ACAT (Acyl CoA : cholesterol O - Acyl transferase). Ces composés sont présentés dans cette demande de brevet comme des composés, qui peuvent être utilisés pour le traitement de l'artériosclérose, de l'hyperlipémie, dans les diabètes et des maladies ischémiques cérébrovasculaires et cardiovasculaires. L'inhibition de l'enzyme ACAT bloque l'estérification du cholestérol libre en esters de cholestérol. Par ailleurs, cette enzyme est exprimée dans les glandes sébacées. Les glandes sébacées sont des glandes holocrines qui secrètent un mélange de lipides connu sous le nom de sébum. Les esters de cholestérol comptent pour 2-3% des lipides du sébum humain. L'excès de sébum est propice à l'apparition de l'acné ou d'autres pathologies dermatologiques, et en tout état de cause donne à la peau un aspect gras et peu esthétique. Les traitements actuels visant à diminuer l'excès de sébum ne sont pas satisfaisants. A titre d'exemple, on peut citer l'isotrétinoïne qui, bien que diminuant de près de 90% la production de sébum, présente des effets secondaires importants. Aucun traitement efficace à base d'un inhibiteur de l'enzyme ACAT n'a pour l'instant été développé.

Il a maintenant été démontré, que parmi les inhibiteurs de l'enzyme ACAT décrits dans EP 0866059, la N-(1-octyl-5-carboxyméthyl-4,6-diméthylindolin-7-yl)-2,2-diméthylpropanamide), connue sous le nom de pactimibe, de formule (I) :



éventuellement sous forme de sel, ou solvate pharmaceutiquement acceptable, peut être utilisée pour prévenir ou traiter les désordres dus à un dysfonctionnement des glandes sébacées chez l'homme ou l'animal et/ou tout état ou pathologie lié à une surproduction de sébum.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins un composé choisi parmi la N-(1-octyl-5-carboxyméthyl-4,6-diméthylindolin-7-yl)-2,2-diméthylpropanamide (pactimibe) de formule (I) :



ses sels pharmaceutiquement acceptables et ses solvates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter et/ou un désordre dû à un dysfonctionnement des glandes sébacées chez l'homme ou l'animal et/ou tout état ou pathologie lié à une surproduction de sébum.

L'invention a également pour objet un produit choisi parmi le pactimibe, ses sels pharmaceutiquement acceptables et ses solvates pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'un désordre dû à un dysfonctionnement des glandes sébacées chez l'homme ou l'animal et/ou tout état ou pathologie lié à une surproduction de sébum.

Préférentiellement, le produit choisi parmi le pactimibe, ses sels pharmaceutiquement acceptables et ses solvates pharmaceutiquement

acceptables, est utilisé dans le traitement ou la prévention de l'acné, la dermatite séborrhéique, la peau grasse ou le cuir chevelu gras.

Le pactimibe est décrit à l'exemple 4 de EP 0866059. Les sels du composé de formule (I) pharmaceutiquement acceptables comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques tels que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique, picrique, oxalique, les acides sulfoniques comme l'acide méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, mésitylènesulfonique ou naphthalènesulfonique, l'acide tartrique, dibenzoyltartrique, mandélique, acétique, propionique, lactique, citrique, succinique, fumarique, maléique, malonique, malique, phthalique ou camphosulfonique. Les sels des composés de formule (I) comprennent également des sels avec des bases organiques ou minérales, par exemple les sels des métaux alcalins ou alcalino-terreux, comme les sels de sodium, de lithium, de potassium, de calcium, de magnésium, ou avec une amine, telle que le trométamol, ou bien les sels d'arginine, de lysine, ou de toute amine physiologiquement acceptable, comme la triméthylamine, la triéthylamine, la tributylamine, la pyridine, la N-méthylpipéridine, la N-méthylmorpholine, la diéthylamine, la cyclohexylamine, la procaine, la dibenzylamine, la N-benzyl- β -phénéthylamine, la 1-éphénamine ou la N,N'-dibenzyléthylènediamine. De préférence, le chlorhydrate de pactimibe, le sulfate de pactimibe, le nitrate de pactimibe et le sel de sodium de pactimibe sont respectivement décrits aux exemples 5, 6, 7 et 8 de EP 0866059 et pourront être utilisés dans le cadre de l'invention.

Les solvates du pactimibe ou de ses sels, représentent les hydrates de tels composés et / ou l'association de tels composés avec un alcool linéaire ou ramifié en C₁-C₄ tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, ou le n-propanol.

Dans le cadre de l'invention, les inventeurs ont mis en évidence que le pactimibe permet de lutter contre les désordres dus à un dysfonctionnement des glandes sébacées chez l'homme ou l'animal et/ou tout état ou pathologie lié à une surproduction de sébum.

Par désordres dus à un dysfonctionnement des glandes sébacées, on entend préférentiellement l'acné.

En tant qu'état ou pathologie lié à une surproduction de sébum, on entend, notamment, la dermatite séborrhéique, la peau grasse ou le cuir chevelu gras.

Pour son utilisation en tant que médicament, le pactimibe, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de ses solvates pharmaceutiquement acceptables, doit être formulé en composition pharmaceutique et de préférence dermatologique.

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques, de préférence dermatologiques, comprenant, dans un support physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi le pactimibe, ses sels pharmaceutiquement acceptables, et ses solvates pharmaceutiquement acceptables, pour le traitement ou la prévention de désordres dus à un dysfonctionnement des glandes sébacées et/ou tout état ou pathologie lié à une surproduction de sébum.

Par support physiologiquement acceptable, on entend un milieu compatible avec la peau, les muqueuses et/ou les phanères.

De telles compositions peuvent être destinées, et donc adaptées, à une administration par voie orale, topique, entérale, parentérale, oculaire, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale. Les formes orales et topiques sont néanmoins préférées. Le pactimibe éventuellement sous la forme d'un sel, ou solvate, pharmaceutiquement acceptable, seul ou en association avec un autre principe actif, peut être administré sous une forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports ou excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. De préférence, la composition pharmaceutique est conditionnée sous une forme convenant à une application par voie orale ou topique. Par voie topique, on entend une application sur la peau et/ou les muqueuses.

Les compositions selon l'invention contiennent le pactimibe, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ou solvates pharmaceutiquement acceptables, en quantité suffisante pour obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique souhaité. La posologie utile varie selon l'âge, le sexe et le poids du patient. Le pactimibe, ou un de ses sels, ou solvats sera, de préférence, administré à raison de 0,01 à 100 mg/kg et par jour, avantageusement de 0,01 à 50 mg/kg et par jour. Il est également possible d'administrer de telles doses, en 2 à 4 administrations quotidiennes. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des

cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention.

Les compositions selon l'invention comprennent un support physiologiquement acceptable ou au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, choisi selon la forme pharmaceutique souhaitée et le mode d'administration choisis. Ledit support comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Pour une administration par voie orale, la composition pharmaceutique, de préférence dermatologique, peut se présenter sous la forme de comprimés, de gélules, de dragées, de pilules, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de capsules, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, la composition peut se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection. Pour obtenir une composition solide pour administration orale, le principe actif pourra être mélangé avec au moins un diluant inerte, tel que le sucre, le lactose ou l'amidon. En général, d'autres additifs, tel qu'un lubrifiant comme le stéarate de magnésium, pourront être ajoutés. Dans le cas de capsules, comprimés ou pilules notamment, un tampon pourra être ajouté. Dans le cas des compositions liquides orales, un diluant inerte tel que de l'eau pourra être utilisé.

Par voie topique, la composition pharmaceutique selon l'invention est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses et peut se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de syndets, de solutions, de gels, de sprays, de mousses, de suspensions, de lotions, de sticks, de shampoings, ou de bases lavantes. Elle peut également se présenter sous forme de suspensions de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Cette composition par voie topique peut se présenter sous forme anhydre, sous forme aqueuse ou sous la forme d'une émulsion.

Le pactimibe (I), ou un de ses sels, ou solvates, lorsqu'il est administré par voie orale est administré à raison de 0,01 à 100 mg/kg et par jour, avantageusement de 0,01 à 50 mg/kg et par jour.

Le pactimibe (I), ou un de ses sels, ou solvates, lorsqu'il est administré par voie topique est utilisé à une concentration généralement comprise entre 0,001 et 10% en poids, de préférence entre 0,01 et 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.

On peut également utiliser, pour le traitement des désordres dus à des dysfonctionnements des glandes sébacées, le pactimibe, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de ses solvats pharmaceutiquement acceptables, en association avec un autre principe actif.

Les compositions pharmaceutiques de préférence dermatologiques telles que décrites précédemment peuvent donc contenir des additifs inertes, ou même pharmacodynamiquement actifs, ou des combinaisons de ces additifs, et notamment :

- des agents mouillants ;
- des agents d'amélioration de la saveur ;
- des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque ;
- des agents stabilisants ;
- des agents régulateurs d'humidité ;
- des agents régulateurs de pH ;
- des agents modificateurs de pression osmotique ;
- des agents émulsionnants ;
- des filtres UV-A et UV-B ;
- des émoullients ;
- des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou l'urée.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions de telle manière que l'effet sur les désordres dus à des dysfonctionnements des glandes sébacées désiré ne soit pas, ou substantiellement pas altéré par l'addition envisagée.

Les compositions ci-dessous sont données à titre illustratif :

EXEMPLE 1 : COMPOSITIONS

A- VOIE ORALEComprimé de 0,2 g

- Pactimibe	0,001 g
- Amidon	0,114 g
- Phosphate bicalcique	0,020 g
- Silice	0,020 g
- Lactose	0,030 g
- Talc	0,010 g
- Stéarate de magnésium	0,005 g

B- VOIE TOPIQUE(a) Onguent

- Pactimibe	0,30 g
- Vaseline blanche codex	qsp 100 g

(b) Lotion

- Pactimibe	0,10 g
- Polyéthylène glycol (PEG 400)	69,90 g
- Ethanol à 95%	30,00 g

L'étude des propriétés du pactimibe a montré que le pactimibe, ainsi que ses sels, ou solvates pharmaceutiquement acceptables ne sont pas toxiques, et permettent de réduire la production de sébum par les glandes sébacées.

EXEMPLE 2 : RESULTATS BIOLOGIQUES

Mesure de l'activité de ACAT/SOAT

Le but de ce test est de visualiser l'activité de l'enzyme ACAT/SOAT sur la synthèse des esters de cholestérol.

Le test est inspiré de la publication suivante : « Identification of ACAT1- and ACAT2-specific inhibitors using a novel, cell based fluorescence assay : individual ACAT uniqueness », J.lipid.Res (2004) vol 45, pages 378-386

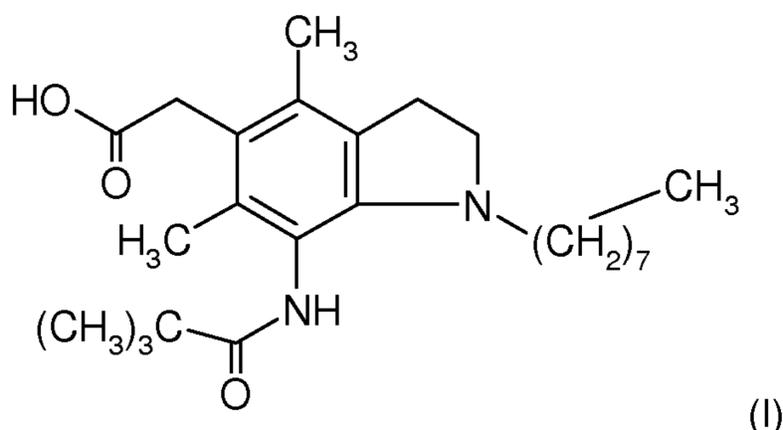
Le principe de ce test est basé sur l'emploi du NBD-Cholestérol, un analogue du cholestérol dont la fluorescence dépend de son environnement. Quand celui-ci se trouve dans un environnement polaire, il est faiblement fluorescent alors que dans un environnement non polaire, il est fortement fluorescent. Le NBD-Cholestérol libre se localise dans les membranes cellulaires et est faiblement fluorescent dans cet environnement polaire. Quand le NBD-Cholestérol est estérifié par ACAT, l'ester de NBD-Cholestérol se localise dans les gouttelettes lipidiques non polaires et est alors fortement fluorescent.

Méthode : Les cellules HepG2 sont incubées en présence de NBD-cholestérol (1 µg/ml) et du produit à tester dans des plaques 96 puits noires à fond transparent à raison de 30000 cellules par puits. Après incubation 6h à 37°C, 5% CO₂ le milieu est éliminé par retournement et les cellules sont lavées par 2 fois 100 µl de PBS. Après addition de 50 µl de tampon de lyse (NaPO₄ 10 mM, Igepal 1 %) les plaques sont agitées 5 min et lue en fluorescence (excitation 490 nm, émission 540nm) sur le FUSION (Perkin Elmer).

Le pactimibe dans ce test inhibe fortement la synthèse des esters de cholestérol avec une IC₅₀ de 50 nM.

REVENDEICATIONS

1.Utilisation d'au moins un composé choisi parmi la N-(1-octyl-5-carboxyméthyl-4,6-diméthylindolin-7-yl)-2,2-diméthylpropanamide (pactimibe) de formule (I) :



ses sels pharmaceutiquement acceptables, et ses solvates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter un désordre dû à un dysfonctionnement des glandes sébacées chez l'homme ou l'animal et/ou tout état ou pathologie lié à une surproduction de sébum.

2.Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le désordre dû à un dysfonctionnement des glandes sébacées chez l'homme ou l'animal est l'acné

3.Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'état ou la pathologie lié à une surproduction de sébum chez l'homme ou l'animal est la dermatite séborrhéique, la peau grasse ou le cuir chevelu gras.

4.Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que le médicament ou composition est adaptée pour une administration orale.

5.Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que le médicament ou composition est adaptée pour une administration topique.

6.Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le pactimibe est sous la forme d'un sel choisi parmi le nitrate de pactimibe, le sulfate de pactimibe, le chlorhydrate de pactimibe et le sel de sodium de pactimibe.

7.Utilisation selon la revendication 5 caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un onguent, crème, lait, pommade, poudre, tampons imbibés, syndet, solution, gel, spray, mousse, suspension, lotion, stick, shampoing, ou base lavante.

