

(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
3 avril 2014 (03.04.2014)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2014/049295 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) A61P 17/10 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2013/052308

(22) Date de dépôt international :
30 septembre 2013 (30.09.2013)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
61/707,341 28 septembre 2012 (28.09.2012) US
1262970 31 décembre 2012 (31.12.2012) FR

(71) Déposant : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeurs : ROSIGNOLI, Carine; 22, place des Arcades, F-06250 Mougins Le Haut (FR). FOURNIER, Jean-François; 83 Boulevard Wilson, La Brigantine - App. 51, F-06168 Juan Les Pins (FR). AUBERT, Jérôme; 17 chemin des Chèvrefeuilleilles, F-06130 Grasse (FR).

(74) Mandataires : GALLOIS, Valérie et al.; BECKER & ASSOCIES, 25 rue Louis Le Grand, F-75 002 Paris (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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : COMBINATION OF LAROPIRANT AND DOXYCYCLINE FOR THE TREATMENT OF ROSACEA

(54) Titre : COMBINAISON DE LAROPIRANT ET DE DOXYCYCLINE POUR LE TRAITEMENT DE LA ROSACÉE

(57) Abstract : The invention relates to a pharmaceutical composition, in particular a dermatological composition, comprising laro-pirant, an ester or a pharmaceutically acceptable salt thereof and doxycycline or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and to the use of same for the treatment of dermatological conditions, in particular rosacea.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, comprenant du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et à son utilisation pour traiter des affections dermatologiques, notamment la rosacée.



WO 2014/049295 A1

COMBINAISON DE LAROPIPRANT ET DE DOXYCYCLINE POUR LE TRAITEMENT DE LA ROSACÉE

5 L'invention se rapporte à une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, et à son utilisation pour la prévention ou le traitement d'affections de la peau, notamment la rosacée.

De nombreux troubles cutanés inflammatoires entraînent souvent des éruptions cutanées inesthétiques et douloureuses, de l'acné, des télangiectasies, et des
10 éruptions cutanées semblables à l'acné, tels que des macules, nodules et pustules qui peuvent suinter ou croûter.

Par exemple, la rosacée est une dermatose inflammatoire chronique affectant principalement la partie médiane du visage et les paupières de certains adultes. Elle est caractérisée par un érythème télangiectasique, une sécheresse
15 de la peau, des papules et des pustules.

Classiquement, la rosacée se développe chez les adultes entre l'âge de 30 à 50 ans; elle atteint plus fréquemment les femmes bien que l'affection soit généralement plus sévère chez les hommes. La rosacée est chronique et persiste des années avec des périodes d'exacerbation et de rémission.

20 La rosacée, anciennement connue sous le nom « d'acné rosacée », n'est pas une affection du follicule pilosébacé comme l'acné juvénile mais une affection primitivement vasculaire dont le stade inflammatoire est dépourvu de kystes et de comédons caractéristiques de l'acné vulgaire.

L'étiologie de la rosacée est encore mal comprise, bien que de
25 nombreuses théories aient été élaborées. La thèse la plus commune est basée sur la présence caractéristique du parasite *Demodex folliculorum* chez les patients atteints de rosacée. D'autres facteurs ont été décrits comme pouvant contribuer au développement de la rosacée, tels que les facteurs psychologiques, environnementaux (exposition au soleil, température, humidité),
30 immunologiques, émotionnels (stress), alimentaires (alcool, épices), hormonaux, vasculaires, des troubles gastro-intestinaux, voire une infection par *Helicobacter pylori*.

La rosacée peut être classée de la manière suivante :

- Type I: Rosacée érythématotélangiectasique, se caractérisant
35 principalement par un érythème centrofacial persistant et des rougissements

épisodiques ou bouffées de chaleur (« flush »). Souvent, ce type se caractérise également par un oedème, des plaques rugueuses et l'apparition de vaisseaux sanguins dilatés (télangectasies) de même que par des sensations de brûlure et de piquûre.

5 - Type II: Rosacée papulopustulaire, se caractérisant par un érythème centrofacial persistant ainsi que par l'apparition de papules ou pustules centrofaciales transitoires, ressemblant à ceux de l'acné. Ces symptômes sont parfois accompagnés de sensations de brûlure et de piquûre. Ce type suit habituellement le type I ou se combine à ce dernier.

10 - Type III: Rosacée phymateuse marquée par l'épaississement de la peau et l'apparition de nodules irréguliers. Bien que le nez soit souvent la région la plus touchée; devenant très gros et couvert de boursouflures (« rhinophyma »), d'autres localisations sont également observées : menton, front, joues et oreilles. Ce type suit habituellement le type I et II ou se combine à ceux-ci.

15 - Type IV: Rosacée oculaire. Dans ce type de rosacée, les yeux rouges et irrités peuvent larmoyer et sembler injectés de sang. Les symptômes peuvent comprendre la sensation d'avoir un corps étranger dans l'œil, un larmoiement excessif, une sensibilité à la lumière, une vision floue, une sensation de brûlure, de sécheresse ou de piquûre, un prurit et une alacrymie. Ils peuvent se produire
20 avec ou sans la rosacée. La survenue peut intervenir avant, pendant ou après l'apparition des signes cutanés.

Il n'existe aucun remède connu pour de nombreux troubles inflammatoires de la peau, y compris les troubles dermatologiques inflammatoires de la face, telles que la rosacée. Les traitements actuels, qui sont dirigés sur le contrôle des
25 éruptions et des rougeurs, l'inflammation de la peau, sont d'une efficacité limitée chez de nombreux patients et, en général, peut être utilisé que pour une durée limitée. Les traitements standard excluent les éléments potentialisateurs des pathologies tels que l'exposition au soleil, l'exposition au vent, la consommation d'alcool, les aliments épicés, irritants, les lotions nettoyantes, et les cosmétiques.

30 Classiquement, la rosacée est traitée oralement ou topiquement par des antibiotiques tels que les tétracyclines, l'érythromycine, la clindamycine, mais aussi par la vitamine A, l'acide salicylique, des agents antifongiques, des stéroïdes, le métronidazole (un agent antibactérien) ou par l'isotrétinoïne dans les formes sévères ou encore par des anti-infectieux tel que le peroxyde de
35 benzoyle ou par l'acide azélaïque. Parmi les tétracyclines, la doxycycline,

notamment, a été décrite pour traiter la rosacée oculaire et l'acné rosacée (voir par exemple, la demande de brevet US 2003/229055).

5 On connaît également le traitement de la rosacée avec des agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1 ou alpha-2 (US 2006/0171974, US 2005/0165079, US 2005/0020600). La brimonidine notamment s'est avérée être utile dans le traitement de la rosacée et notamment de l'érythème causé par la rosacée, voir par exemple les demandes de brevets US 2004/242588 (DeJovin et al.), US 2005/020600 (de Scherer), US 2009/061020 (Theobald et al.), ou des télangiectasies éventuellement causées par la rosacée, voir, par exemple, la
10 demande de brevet US 2006/0264515.

Malheureusement, l'utilisation de ces médicaments comme par exemple, les antibiotiques, peuvent causer souvent des effets secondaires et peuvent engendrer des problèmes d'intolérance chez beaucoup de patients. De plus, aucun des traitements existants ne permettent de traiter et/ou prévenir
15 efficacement l'ensemble des symptômes associés à la rosacée.

Tenant compte de ce qui précède, il existe donc un besoin d'un traitement plus efficace de la rosacée qui présente moins d'effets secondaires, en particulier une composition conférant une plus grande tolérance des principes actifs, tout en diminuant leurs effets secondaires.

20 La Demanderesse propose de combiner la doxycycline et le laropirant et de fournir ainsi un traitement des affections dermatologique plus efficace, et notamment de la rosacée, avec potentiellement moins d'effets secondaires quelle que soit la durée d'application. En particulier, une telle composition pharmaceutique permet de réduire sensiblement la durée du traitement et
25 d'obtenir une réduction plus importante des symptômes de la rosacée. Cette composition pharmaceutique peut permettre en outre de supprimer un effet rebond parfois observé en fin de traitement. Par ailleurs, la combinaison des deux composants permet d'obtenir un avantage certain en terme d'efficacité et de tolérance permettant ainsi soit d'augmenter l'effet thérapeutique pour des
30 doses similaires, soit de conserver le même effet thérapeutique tout en diminuant les doses.

L'invention a pour objet une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce qu'elle comprend du laropirant, un ester ou

un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

5 L'invention a préférentiellement pour objet une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce que la concentration en laropirant, son ester ou son sel pharmaceutiquement acceptable, est comprise entre 0,0001 % et 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.

10 Dans un mode de réalisation particulier, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce que la concentration en doxycycline ou son sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci est comprise entre 0,0001 % et 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.

Une telle composition pharmaceutique est notamment caractérisée en ce qu'elle est destinée à une administration par voie topique ou par voie orale.

15 Il est également envisagé une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce qu'elle comprend du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et comprenant en outre au moins un principe actif supplémentaire ou un additif.

20 Le principe actif supplémentaire est de préférence choisi dans le groupe comprenant les antibiotiques, les agents antibactériens, les antiviraux, les antiparasitaires, les antifongiques, les anesthésiques, les analgésiques, les antiallergiques, les rétinoïdes, les anti-radicaux libres, les antiprurigineux, les kératolytiques, les antiséborrhéiques, les anti-histaminiques, les sulfures, les produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs, les corticostéroïdes, les immunoglobulines intraveineuses, les anti-angiogéniques, les anti-inflammatoires
25 et/ou un mélange de ceux-ci.

L'additif est de préférence choisi dans le groupe comprenant les agents séquestrants, chélatants, les antioxydants, les filtres solaires, les conservateurs, les charges, les électrolytes, les humectants, les colorants, les bases ou les
30 acides usuels, minéraux ou organiques, les parfums, les huiles essentielles, les actifs cosmétiques, les hydratants, les vitamines, les acides gras essentiels, les sphingolipides, les composés autobronzants, les agents apaisants et protecteurs de la peau, les agents propénétrants, les émulsionnants, les gélifiants, des
35 agents épaississants, des agents tampons, des excipients lipophiles, des agents

délimitants, des agents solubles, des agents de compression et un mélange de ceux-ci.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend du laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une affection dermatologique, plus particulièrement liée à des troubles inflammatoires de la peau ou des signes et / ou symptômes associés.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme "troubles inflammatoires ou des signes et / ou symptômes associés" désigne toute maladie associée à la peau, les ongles, les muqueuses ou présentant des signes et/ou symptômes de rougeur, bouffées de chaleur, sensation de brûlure, desquamation, acné (boutons, papules, pustules (en particulier en l'absence des points blancs et noirs)), télangiectasies, plaies, irritations de surface ou de la douleur, des démangeaisons et/ou inflammation. Le degré ou la gravité de la maladie ou de l'état de santé peuvent varier.

Par affection dermatologique, on entend de manière non limitative les dermatites telles que la dermatite de contact, la dermatite atopique, la dermatite séborrhéique, la dermatite nummulaire, la dermatite exfoliative généralisée, l'eczéma, la phytodermatite, la radiodermite, la dermite de stase, le psoriasis, lichen simplex chronique, la sclérodermie, les ulcères et érosions résultants de traumatisme, les brûlures, les troubles bulleux ou ischémie de la peau ou des muqueuses; les différentes formes d'ichtyose, l'épidermolyse bulleuse, les cicatrices hypertrophiques, les chéloïdes; les changements cutanés du vieillissement intrinsèque, le photovieillissement; les tumeurs vasculaires tels que les angiomes; la formation de cloques de friction causée par cisaillement mécanique de la peau et une atrophie cutanée résultant de l'utilisation topique de corticostéroïdes, inflammation des muqueuses, telle que chéilite, les lèvres gercées, l'irritation nasale, l'inflammation des muqueuses et vulvo-vaginite; les troubles des follicules pileux et des glandes sébacées, comme l'acné ; la rosacée et le rhinophyma, l'érythème, les rougeurs, les tumeurs cutanées, les ecchymoses, la dermatite péri-orale, et la folliculite barbae et les réactions inflammatoires, tels que les éruptions médicamenteuses, l'érythème polymorphe, l'érythème noueux, et le granulome annulaire. Dans un mode de réalisation

préféré, la composition pharmaceutique selon l'invention est utilisée pour traiter ou prévenir des troubles dermatologiques inflammatoires du visage, comme la rosacée.

5 L'invention se rapporte en outre à l'utilisation de laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en combinaison avec de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement d'une affection de la peau, de préférence la rosacée.

10 Plus particulièrement, l'affection dermatologique est la rosacée et encore plus particulièrement la rosacée de sous-type I,II et IV.

15 Il est également envisager du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison avec de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement et/ou la prévention d'une affection dermatologique, plus particulièrement liée à des troubles inflammatoires de la peau ou des signes et / ou symptômes associés. Il s'agit de préférence du traitement et/ou la prévention de la rosacée. De manière encore plus préférée, l'invention vise cette combinaison pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement et/ou la prévention de la rosacée de sous-type I,II et IV.

20 La présente invention a également pour objet une méthode pour le traitement et/ou la prévention d'affections dermatologiques, plus particulièrement pour le traitement et/ou à la prévention de la rosacée, et plus particulièrement encore pour le traitement et/ou à la prévention de la rosacée de sous-type I,II et IV, ladite méthode comprenant l'administration d'une composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

25 La présente invention a également pour objet une méthode pour le traitement et/ou la prévention d'affections dermatologiques, plus particulièrement pour le traitement et/ou à la prévention de la rosacée, et plus particulièrement encore pour le traitement et/ou à la prévention de la rosacée de sous-type I,II et IV, ladite méthode comprenant l'administration d'une composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et l'administration d'une composition pharmaceutique comprenant une quantité

30

35

thérapeutiquement efficace de doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

L'administration de laropirant, d'un ester ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de doxycycline, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, peut être simultanée ou séquentielle.

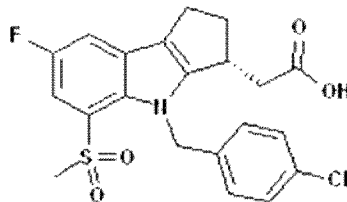
L'invention comprend enfin un kit comprenant un premier récipient comprenant une composition pharmaceutique comprenant du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ; et un deuxième récipient comprenant une composition pharmaceutique comprenant de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

L'invention et les avantages qui en découlent seront mieux compris à la lecture de la description de modes de réalisation non limitatifs qui suivent.

La présente invention est donc relative à une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, comprenant du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

Par composition dermatologique, on entend de préférence une composition pharmaceutique appliquée par voie topique, par voie orale ou par voie oculaire sur l'oeil.

Le laropirant ou MK0524 (MERCK & Co) est l'acide [(3R)-4-(4-Chlorobenzyl)-7-fluoro-5-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indol-3-yl] acétique dont la formule est présentée ci-dessous:



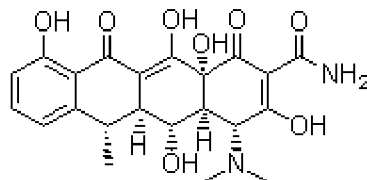
Le laropirant a principalement été décrit à ce jour pour une utilisation par voie orale. Les études pharmacocinétiques montrent que le laropirant est hautement lié aux protéines plasmatiques dans l'organisme (Karanam et al, Drug Metab Dispos. 2007 Jul;35(7):1196-202). Le laropirant est aujourd'hui commercialisé dans un médicament en combinaison avec l'acide nicotinique (ou

niacine) pour le traitement des dyslipidémies mixtes ou combinées, ou de l'hypercholestérolémie primaire (Tredaptive® ou Cordaptive®). La combinaison d'acide nicotinique à libération retardée avec le laropiprant va inhiber le mécanisme responsable des bouffées de chaleur (flush), résultat d'une intense vasodilatation cutanée locale, observées chez la plupart des patients traités par l'acide nicotinique. Diverses études génétiques et pharmacologiques chez les modèles animaux ont mis en évidence le mécanisme d'action qui sous-tend cette vasodilatation locale (Cheng et al, PNAS 2006, Apr 25;103(17):6682-7). Au niveau des cellules de Langerhans de l'épiderme (cellules immunomodulatrices cutanées), l'acide nicotinique se lie à son récepteur spécifique, activant une voie de signalisation protéine G dépendante aboutissant à l'apparition de prostaglandines D₂ (PGD₂). Deux récepteurs à la prostaglandine PGD₂ sont à ce jour connus: le récepteur de type 1, ou DP1, et le récepteur de type 2, appelé DP2, parfois appelé CRTH2. La PGD₂ ainsi libérée par les cellules de Langerhans diffuse alors dans le derme pour atteindre les vaisseaux sanguins. Là, elle se lie au récepteur DP1 présent au niveau des cellules musculaires lisses produisant ainsi la vasodilatation, et donc le flush cutané et la sensation de bouffée de chaleur qui l'accompagne. Le laropiprant, antagoniste puissant, réversible et sélectif des récepteurs DP1 (Sturino et al, 2007, J Med Chem. Feb 22;50(4):794-806), s'est révélé efficace pour réduire les symptômes vasomoteurs induits par l'acide nicotinique.

La Demanderesse pense que l'efficacité du laropiprant dans la prévention et/ou le traitement de la rosacée pourrait s'expliquer par l'implication de PGD₂ dans le flush et/ou érythème de la rosacée, en particulier de sous-type I,II et IV.

. En effet, il semble que la synthèse de PGD₂ soit augmentée dans la peau de patients souffrant de rosacée, en particulier de type I ou II. Ce phénomène pourrait être régulé par le laropiprant. L'effet combiné du laropiprant et de la brimonidine est très avantageux pour obtenir une prévention et/ou un traitement efficace de la rosacée, en particulier de sous-type I,II et IV.

Dans le présent contexte, la doxycycline désigne l'alpha -6-désoxy-5-oxytétracycline ou le 1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-2-naphthacene-carboxamide de formule :



Les différentes formes de cette tétracycline décrites sont notamment la doxycycline hydrochloride, la doxycycline monohydrate et la doxycycline hyclate.

5 L'expression " sel(s) pharmaceutiquement acceptable(s) ", dans le présent contexte, désigne les sels d'un composé d'intérêt, de préférence pour une utilisation topique chez des mammifères, et qui possèdent l'activité biologique souhaitée. Les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent des sels de groupes acides ou basiques présents dans les composés spécifiés. Les sels
10 d'addition acide pharmaceutiquement acceptables comprennent, mais ne sont pas limités à, des sels de chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, phosphate acide, isonicotinate, acétate, lactate, salicylate, citrate, tartrate, pantothénate, bitartrate, ascorbate, succinate, maléate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucaronate, saccharate, formate, benzoate,
15 glutamate, méthanesulfonate, éthanesulfonate, benzènesulfonate, ptoluènesulfonate et le pamoate (c'est-à-dire, 1,1'- méthylène-bis-(2-hydroxy-3-naphtoate)). Des sels de base adaptés comprennent, mais ne sont pas limités à, des sels d'aluminium, calcium, lithium, magnésium, potassium, sodium, zinc, et diéthanolamine. Pour une revue sur les sels pharmaceutiquement acceptables,
20 voir Berge et al. (J Pharm Sci. 1977 Jan;66(1):1-19).

Les compositions de l'invention comprennent en outre un véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, c'est-à-dire un véhicule adapté pour une utilisation en contact avec des cellules humaines, sans toxicité,
25 intolérance, irritation, réponse allergique induite et similaire, et proportionné à un rapport avantage/risque raisonnable.

Il est également compris dans l'invention, l'administration de laropirant ou de doxycycline sous forme de prodrogue. Par « prodrogue », on désigne dans
30 la présente invention un composé qui est converti en l'actif correspondant, par exemple le laropirant et la doxycycline, lors de son administration *in vivo*, ou qui a la même activité par lui-même. En particulier, on peut citer des dérivés

hydrolysables, tels que les esters des composés actifs ou les composés dans lesquels les groupes amines et/ou alcools sont protégés par un ou des groupements protecteurs bien connus par l'homme du métier.

5 Les compositions de l'invention peuvent comprendre, en outre, au moins un autre principe actif susceptible d'augmenter l'efficacité du traitement. Par principe actif, on entend tout agent, thérapeutique ou non, susceptible de prévenir et de lutter contre la rosacée.

10 A titre d'exemples non limitatifs de tels principes, on peut citer des médicaments utilisés pour traiter l'affection dermatologique ou la maladie sous-jacente qui cause le trouble cutané, des antibiotiques, des agents antibactériens, des agents antiviraux, des antiparasitaires, des agents antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, 15 des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs des corticostéroïdes, des immunoglobulines intraveineuses, des anti-angiogéniques, des anti-inflammatoires et/ou un mélange de ceux-ci.

20 Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif ou adjuvant usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique, compatible avec le laropirant et la doxycycline en présence.

25 On peut citer notamment des séquestrants, des chélatants des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, par exemple la DL-alpha-tocophérol, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants tels que la 30 DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne, des agents propénétrants, des émulsionnants, des gélifiants, des agents épaississants, des agents tampons, des excipients lipophiles, des agents délitants, des agents solubles, des agents de compression ou un mélange de ceux-ci. Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels 35 composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle que les

propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

Comme conservateurs, on peut citer à titre d'exemple, des ammoniums quaternaires tels que le chlorure de benzalkonium ; le phénoxyéthanol ; l'alcool benzylique ; la diazolidinylurée ; les parabens, tels que le méthylparabène, le propylparabène ou le butylparabène ; l'acide benzoïque et ses sels sodiques ou potassique tels que le benzoate de sodium ; l'acide sorbique et ses sels sodiques ou potassique tels que le sorbate de potassium ; des dérivés mercuriels tels que les sels de phénylmercure (acétate, borate ou nitrate) ou le thiomersal ; ou leurs mélanges.

Comme agents humectants, on peut citer en particulier, la glycérine et le sorbitol.

Comme agents chélatants, on peut citer à titre d'exemple, l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyéthylglycine, l'acide citrique, l'acide tartrique ou leurs mélanges.

Comme agents propénétrants, on peut citer en particulier, le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipélarionate, le lauroglycol et l'ethoxydiglycol.

Comme matières grasses utilisables dans l'invention, on peut citer de manière non limitative les huiles et notamment les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyethers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras tels que l'alcool cétylique, des acides gras, des cires et des gommes en particulier les gommes de silicone.

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-100, le stéarate de PEG-50 et le stéarate de PEG-40; les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle, le tristéarate de sorbitane et les stéarates de sorbitane oxyéthylénés disponibles sous les dénominations commerciales Tween 20 ou Tween 60, par exemple; et leurs mélanges.

Comme gélifiants, à titre d'exemples non limitatifs, on peut citer la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel™ 600

par la société SeppicTM, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305TM par la société SeppicTM, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150 / decyl / SMDI copolymère vendu sous le nom de Aculyn 44TM (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un poléthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylque et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35 % en poids dans un mélange de propylèneglycol (39 %) et d'eau (26 %)), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure SolanaceTM ou bien leurs mélanges.

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600TM ou le Sepigel 305TM ou leurs mélanges.

Selon un mode de réalisation, et en particulier pour une administration par voie orale, la composition comprend un ou plusieurs agents épaississants, permettant d'obtenir une viscosité adéquate, sélectionnés dans le groupe constitué des polysaccharides, des dérivés de cellulose et des polymères carboxyviniliques de type Carbopol®. Ces polymères comprennent, sans y être limités, le Carbopol® 934P, Carbopol® 71G, Carbopol® 971P et Carbopol® 974P.

La composition peut comprendre un ou plusieurs agents épaississants sélectionnés parmi les dérivés de cellulose. Les dérivés de cellulose utilisables en tant qu'agents épaississants, comprennent, sans y être limités, la méthylcellulose, l'éthylcellulose, l'éthylméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique et des hydroxyalkylcelluloses tels que l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose, et une combinaison de ceux-ci.

La composition peut comprendre un ou plusieurs agents épaississants sélectionnés parmi les polysaccharides. Les polysaccharides utilisables en tant qu'agent épaississant comprennent, sans y être limités, la gomme xanthane, la gomme adragante, les carraghénanes tels que les λ -carraghénane, le κ -carraghénane ou le ι -carraghénane, les galactomannanes tels que la farine de graines de caroube, la farine de graines de guar ou la farine de graines de tara, la gomme gellane, la gomme arabique, la gomme karaya, les pectines, l'amidon et ses dérivés obtenus par estérification ou éthérification, et le tamarin, et une combinaison de ceux-ci.

La composition peut également comprendre, en tant qu'agents épaississants, un mélange d'un ou plusieurs dérivés de cellulose et d'un ou plusieurs polysaccharides.

5 La composition selon l'invention peut en outre comprendre au moins un agent délitant tel que le carboxyméthylamidon sodique, la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée ou la polyvinylpyrrolidone réticulée, et plus avantageusement la polyvinylpyrrolidone réticulée.

10 La composition selon l'invention peut comprendre en outre au moins un agent soluble de type polyol (ou sucre-alcool). Un polyol (ou sucre-alcool) est une forme hydrogénée de sucre dans lequel le groupe carbonyle (i.e. aldéhyde ou cétone) a été réduit en un groupe hydroxyle primaire ou secondaire. En particulier, l'agent soluble diluant est choisi parmi le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le maltitol et leur mélange. Ledit agent soluble est utilisé sous formes de granulés, de poudres ou un mélange de granulés et de

15 poudres.

Enfin, la réalisation technique des comprimés peut également amener à introduire des agents de compression :

- agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le monostéarate de glycérol, les polyoxyéthylèneglycols ayant un poids moléculaire

20 de 400 à 7 000 000, l'huile de ricin hydrogénée, le béhénate de glycérol, les glycérides mono-, bi-ou trisubstitués, le sodium stéaryl fumarate ;

- agents d'écoulement, tels que la silice colloïdale ou toute autre silice, par exemple le produit commercialisé par Degussa sous la marque Aerosil ;

- liants tels que l'amidon, tampons, absorbants, diluants tels que lactose

25 ainsi que tout autre additif pharmaceutiquement acceptable.

Ces principes actifs et/ou additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0,0001 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition. La concentration de ces principes actifs et/ou additifs dans la

30 composition peut varier selon la nature desdits principes actifs et/ou additifs et selon le mode d'administration envisagé.

L'administration peut être effectuée par voie orale, topique, oculaire, intraoculaire, intraveineuse, parentérale, sous-cutanée, épicutanée, intra-

dermique, transdermique, intramusculaire, entérale, rectale, intranasale, sublinguale, buccale, intra-respiratoire ou par inhalation nasale.

5 Parmi ces voies d'administration, la voie orale, la voie topique et la voie oculaire sont particulièrement préférées.. Les collyres sont particulièrement adaptés à la voie oculaire. La composition administrable par voie topique est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses. On entend par application topique, le fait d'appliquer ou d'étaler la composition selon l'invention à la surface de la peau ou d'une muqueuse.

10 Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une administration orale, notamment sous forme de comprimés, de gélules, de pilules, de poudre ou de toute forme pour préparation orale solide ou sous toute forme de préparation buvable. La composition pharmaceutique comprend généralement un milieu
15 physiologiquement acceptable, par exemple pour la préparation de comprimés ou de gélules ou pour une préparation buvable telle que les véhicules utilisés de façon tout à fait classique.

20 La composition selon la présente invention peut se présenter sous forme d'un comprimé classique (monocouche) ou multicouche, notamment de 2 ou 3 couches. Lorsque la composition pharmaceutique est à libération contrôlée ou libération prolongée, la composition peut être un comprimé multicouche, une couche pouvant présenter une durée spécifique de désintégration différente d'une autre couche. La composition peut être également sous forme de gélules
25 classiques (contenant de la poudre) ou comprenant des microgranules ou de sachets comprenant de la poudre pour une préparation buvable ou des granulés.

30 Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont de taille acceptable pour l'administration orale classique. Ainsi, on préfère les compositions d'un poids inférieur à 800 mg, de préférence inférieur à 500 mg, et plus particulièrement inférieur à 400 mg (comme par exemple des compositions dont le poids est de 150mg, 200mg ou de 250mg).

Il est également envisagé, pour une application topique, des compositions sous forme de solutions, de lotions, de gels, d'onguents, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de poudres, de tampons imbibes, de sprays, de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-liquide ou solide du type crème, pommade ou encore de micro-émulsions, de micro-capsules, de micro-particules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Il peut également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

De manière avantageuse, pour une administration par voie orale, la composition comprend un comprimé, une gélule, une pilule, des granulés ou se présente sous forme de poudre. Pour une administration par voie topique, la composition se présente avantageusement sous la forme d'une pommade, d'une crème, d'une lotion ou d'un gel.

Si la composition pharmaceutique, en plus du laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et de la doxycycline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, comprend d'autres principes actifs, ils peuvent être dans la même composition pour être administrés en même temps, ou dans des compositions différentes pour être administrés simultanément mais séparément, séquentiellement; avant ou après l'administration de laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et de doxycycline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

Les compositions selon l'invention sont utiles pour le traitement et/ou la prévention de la rosacée, en particulier de sous-type I,II et IV.

L'invention se rapporte encore à l'utilisation de laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et de doxycycline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour la préparation d'une composition pharmaceutique, et notamment dermatologique, destinée à la prévention et/ou au traitement d'une affection de la peau, de préférence destinée

à la prévention et/ou au traitement de la rosacée, et en particulier de la rosacée de sous-type I,II et IV.

5 Dans un mode de réalisation, le terme " traitement " ou " traiter " désigne une amélioration, la prophylaxie, ou l'inversion d'une maladie ou d'un trouble, ou au moins d'un symptôme pouvant être discerné de celui-ci. Dans un autre mode de réalisation, " traitement " ou " traiter " désigne une amélioration, la prophylaxie, ou l'inversion d'au moins un paramètre physique mesurable associé à la maladie ou au trouble étant traité, qui n'est pas nécessairement discernable
10 chez ou par le sujet traité. Dans un autre mode de réalisation supplémentaire, " traitement " ou " traiter " désigne l'inhibition ou le ralentissement de la progression d'une maladie ou un trouble, physiquement, par exemple, la stabilisation d'un symptôme discernable, physiologiquement, par exemple, la stabilisation d'un paramètre physique, ou les deux. Dans un autre mode de
15 réalisation, " traitement " ou " traiter " désigne le retard de l'apparition d'une maladie ou trouble.

Dans certains modes de réalisation, des composés d'intérêt sont administrés en tant que mesure préventive. Dans le présent contexte, "prévention" ou " prévenir " désigne une réduction du risque d'acquisition d'une
20 maladie ou un trouble spécifié.

Au sens de la présente invention, par « patient » on entend tout mammifère, et plus particulièrement les êtres humains, hommes ou femmes.

Par affections dermatologiques, on entend particulièrement des désordres cutanés et oculaires. On peut citer comme exemple non limitatif la rosacée et de
25 manière encore plus préférée la rosacée de sous-type I,II et IV.

La quantité réellement administrée de laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et de doxycycline ou d'un sel
30 pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et éventuellement d'autres principes actifs ou additifs à mettre en œuvre selon l'invention dépend de l'effet thérapeutique ou cosmétique recherché, et peut donc varier dans une large mesure. L'homme de l'art, en particulier le médecin peut aisément, sur la base de ses connaissances générales déterminer les quantités appropriées. Ainsi, et
35 selon une forme de réalisation préférée, la ou les composition(s)

pharmaceutique(s) sont administrées 1 à 2 fois/jour. De préférence, le traitement peut avoir une durée allant de 1 semaine à 6 mois, renouvelable, et de préférence de 2 semaines à 4 mois.

Les cures peuvent être renouvelées en cycle avec ou sans période de repos.

Dans les compositions selon l'invention, la dose quotidienne de laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci administrée est de 1 mg à 1 g, de préférence de 10 mg à 500 mg, de préférence encore de 50 mg à 150 mg. Dans un mode de réalisation, le laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, est présent dans la composition à une concentration comprise entre 0,0001 % et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition le comprenant, de préférence comprise entre 0,001% et 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition. Lorsqu'une composition comprend plusieurs de ces composés, leur concentration totale est comprise dans les quantités précitées.

Dans les compositions selon l'invention, la dose quotidienne de doxycycline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci administrée est de 20 mg à 200 mg, de préférence de 50 mg à 100 mg, de préférence encore de 30 à 40 mg. Dans un mode de réalisation, la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci est présente dans la composition à une concentration comprise entre 0,0001 et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 0,001 et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition. Lorsqu'une composition comprend plusieurs de ces composés, leur concentration totale est comprise dans les quantités précitées.

De façon particulièrement préférée, la composition comprend du laropirant présent à une concentration comprise entre 0,001 % et 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition le comprenant, et de la doxycycline présente à une concentration comprise entre 0,001 et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Dans l'ensemble du présent texte, à moins qu'il ne soit spécifié autrement, il est entendu que lorsque des intervalles de concentrations sont donnés, ils incluent les bornes supérieures et inférieures dudit intervalle.

L'invention concerne encore du laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison avec de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement et/ou la prévention d'une affection dermatologique, de préférence de la rosacée, de préférence encore de la rosacée de sous-type I,II et IV.

On entend par "séquentielle", une application séparée dans le temps de laropiprant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et de doxycycline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci. L'utilisateur pourra donc appliquer successivement le laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, au bout de quelques secondes ou après plusieurs heures dans la même journée notamment dans un intervalle allant de 1 heure à 3 jours. Selon une alternative, on administre en premier lieu le laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et en second lieu la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci. Selon une autre alternative, on administre en premier lieu la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et en second lieu le laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Le laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci peuvent être administrés par une même voie d'administration ou par deux voies distinctes.

Dans un mode de réalisation, l'administration de laropiprant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci peut être réalisée séquentiellement ou simultanément à l'administration de doxycycline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

De manière préférée, les deux composés sont administrés par voie topique et/ou par voie orale.

Les compositions de laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de doxycycline ou un sel pharmaceutiquement

acceptable de celle-ci peuvent être conditionnées séparément, dans deux récipients distincts.

Dans un mode de réalisation, l'invention comprend un kit comprenant,

5 - un premier récipient comprenant une composition pharmaceutique comprenant du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;

 - un deuxième récipient comprenant une composition pharmaceutique comprenant de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

10 De tels récipients peuvent se présenter sous diverses formes. Il peut s'agir notamment de tubes ou de flacons.

 Selon un mode de réalisation, les deux récipients sont indépendants l'un de l'autre.

15 Selon un mode de réalisation particulier, les deux compositions sont conditionnées dans un dispositif unitaire, lesdits récipients formant des compartiments solidaires l'un de l'autre.

REVENDICATIONS

1) Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce qu'elle comprend du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

2) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la concentration en laropirant, son ester ou son sel pharmaceutiquement acceptable est comprise entre 0,0001 % et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

3) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la concentration en doxycycline ou son sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci est comprise entre 0,0001 et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

4) Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est destinée à une administration par voie topique ou par voie orale.

5) Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un principe actif, de préférence choisi dans le groupe comprenant les antibiotiques, les agents antibactériens, les antiviraux, les antiparasitaires, les antifongiques, les anesthésiques, les analgésiques, les antiallergiques, les rétinoïdes, les anti-radicaux libres, les antiprurigineux, les kératolytiques, les antiséborrhéiques, les anti-histaminiques, les sulfures, les produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs, les corticostéroïdes, les immunoglobulines intraveineuses, les anti-angiogéniques, les anti-inflammatoires et un mélange de ceux-ci.

6) Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un additif, de préférence choisi dans le groupe comprenant les agents séquestrants, chélatants, les antioxydants, les filtres solaires, les conservateurs, les charges, les électrolytes, les humectants,

les colorants, les bases ou les acides usuels, minéraux ou organiques, les parfums, les huiles essentielles, les actifs cosmétiques, les hydratants, les vitamines, les acides gras essentiels, les sphingolipides, les composés autobronzants, les agents apaisants et protecteurs de la peau, les agents propénétrants, les émulsionnants, les gélifiants, les agents épaississants, les agents tampons, les excipients lipophiles, les agents délitants, les agents solubles, les agents de compression et un mélange de ceux-ci.

7) Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une affection dermatologique telle que les dermatites, la dermatite de contact, la dermatite atopique, la dermatite séborrhéique, la dermatite nummulaire, la dermatite exfoliative généralisée, l'eczéma, la phytodermatite, la radiodermite, la dermite de stase, le psoriasis, lichen simplex chronique, la sclérodermie, les ulcères et érosions résultants de traumatisme, les brûlures, les troubles bulleux ou ischémie de la peau ou des muqueuses; les différentes formes d'ichtyose, l'épidermolyse bulleuse, les cicatrices hypertrophiques, les chéloïdes; les changements cutanés du vieillissement intrinsèque, le photovieillissement; les tumeurs vasculaires tels que les angiomes; la formation de cloques de friction causée par cisaillement mécanique de la peau et une atrophie cutanée résultant de l'utilisation topique de corticostéroïdes, inflammation des muqueuses, telle que chéillite, les lèvres gercées, l'irritation nasale, l'inflammation des muqueuses et vulvo-vaginite; les troubles des follicules pileux et des glandes sébacées, comme l'acné ; la rosacée et le rhinophyma, l'érythème, les rougeurs, les tumeurs cutanées, les ecchymoses, la dermatite péri-orale, et la folliculite barbae et les réactions inflammatoires, tels que les éruptions médicamenteuses, l'érythème polymorphe, l'érythème noueux, et le granulome annulaire.

8) Composition selon la revendication 7, pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention de la rosacée, de préférence de la rosacée de sous-type I, II et IV.

9) Laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison avec de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable

de celle-ci, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement et/ou la prévention d'une affection dermatologique, de préférence de la rosacée.

5 10) Laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison avec de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci selon la revendication 9, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement et/ou la prévention de la rosacée de sous-type I ou II.

10 11) Kit comprenant,
- un premier récipient comprenant une composition pharmaceutique
 comprenant du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement
 acceptable de celui-ci ;
- un deuxième récipient comprenant une composition pharmaceutique
 comprenant de la doxycycline ou un sel pharmaceutiquement acceptable
15 de celle-ci

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2013/052308

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K31/403 A61K31/65 A61P17/00 A61P17/10 ADD.											
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2007/149312 A2 (UNIV PENNSYLVANIA [US]; GARZA LUIS [US]; COTSARELIS GEORGE [US]) 27 December 2007 (2007-12-27) paragraphs [0127], [0470], [0471]; claim 55 -----</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2006/052798 A2 (MERCK & CO INC [US]; TOBERT JONATHAN A [US]; LAI ESENG [US]) 18 May 2006 (2006-05-18) claims 1,3,5,6; example 17; compound E ----- -/--</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 2007/149312 A2 (UNIV PENNSYLVANIA [US]; GARZA LUIS [US]; COTSARELIS GEORGE [US]) 27 December 2007 (2007-12-27) paragraphs [0127], [0470], [0471]; claim 55 -----	1-11	Y	WO 2006/052798 A2 (MERCK & CO INC [US]; TOBERT JONATHAN A [US]; LAI ESENG [US]) 18 May 2006 (2006-05-18) claims 1,3,5,6; example 17; compound E ----- -/--	1-11
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	WO 2007/149312 A2 (UNIV PENNSYLVANIA [US]; GARZA LUIS [US]; COTSARELIS GEORGE [US]) 27 December 2007 (2007-12-27) paragraphs [0127], [0470], [0471]; claim 55 -----	1-11									
Y	WO 2006/052798 A2 (MERCK & CO INC [US]; TOBERT JONATHAN A [US]; LAI ESENG [US]) 18 May 2006 (2006-05-18) claims 1,3,5,6; example 17; compound E ----- -/--	1-11									
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.											
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report									
29 November 2013		13/12/2013									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Blott, Catherine									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2013/052308

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WOODWARD D F ET AL: "International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: Classification of Prostanoid Receptors, Updating 15 Years of Progress", PHARMACOLOGICAL REVIEWS, WILLIAMS AND WILKINS CO, vol. 63, no. 3, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 471-538, XP002699352, ISSN: 0031-6997 page 480, column 2, paragraph 1 - page 481, column 1, paragraph 1; table 3 -----	1-11
Y	WO 03/088906 A2 (COLLAGENEX PHARM INC [US]; ASHLEY ROBERT A [US]) 30 October 2003 (2003-10-30) claims -----	1-11
Y	BHATIA N D ET AL: "Optimal management of papulopustular rosacea: Rationale for combination therapy", JOURNAL OF DRUGS IN DERMATOLOGY, STRATEGIC COMMUNICATION IN DERMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 11, no. 7, 1 July 2012 (2012-07-01), pages 838-844, XP009170758, ISSN: 1545-9616 abstract table 1 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2013/052308

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007149312 A2	27-12-2007	EP 2037967 A2 WO 2007149312 A2	25-03-2009 27-12-2007
WO 2006052798 A2	18-05-2006	US 2007299122 A1 WO 2006052798 A2	27-12-2007 18-05-2006
WO 03088906 A2	30-10-2003	AU 2003230935 A1 CA 2476792 A1 EP 1494681 A2 EP 2368557 A1 JP 2005523313 A KR 20050005444 A NZ 534613 A US 2003229055 A1 WO 03088906 A2	03-11-2003 30-10-2003 12-01-2005 28-09-2011 04-08-2005 13-01-2005 27-07-2007 11-12-2003 30-10-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2013/052308

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K9/00 A61K31/403 A61K31/65 A61P17/00 A61P17/10 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 2007/149312 A2 (UNIV PENNSYLVANIA [US]; GARZA LUIS [US]; COTSARELIS GEORGE [US]) 27 décembre 2007 (2007-12-27) alinéas [0127], [0470], [0471]; revendication 55	1-11
Y	WO 2006/052798 A2 (MERCK & CO INC [US]; TOBERT JONATHAN A [US]; LAI ESENG [US]) 18 mai 2006 (2006-05-18) revendications 1,3,5,6; exemple 17; composé E	1-11
----- -/-		
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 29 novembre 2013		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 13/12/2013
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Blott, Catherine

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WOODWARD D F ET AL: "International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: Classification of Prostanoid Receptors, Updating 15 Years of Progress", PHARMACOLOGICAL REVIEWS, WILLIAMS AND WILKINS CO, vol. 63, no. 3, 1 septembre 2011 (2011-09-01), pages 471-538, XP002699352, ISSN: 0031-6997 page 480, colonne 2, alinéa 1 - page 481, colonne 1, alinéa 1; tableau 3 -----	1-11
Y	WO 03/088906 A2 (COLLAGENEX PHARM INC [US]; ASHLEY ROBERT A [US]) 30 octobre 2003 (2003-10-30) revendications -----	1-11
Y	BHATIA N D ET AL: "Optimal management of papulopustular rosacea: Rationale for combination therapy", JOURNAL OF DRUGS IN DERMATOLOGY, STRATEGIC COMMUNICATION IN DERMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 11, no. 7, 1 juillet 2012 (2012-07-01), pages 838-844, XP009170758, ISSN: 1545-9616 abrégé tableau 1 -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2013/052308

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007149312 A2	27-12-2007	EP 2037967 A2 WO 2007149312 A2	25-03-2009 27-12-2007
WO 2006052798 A2	18-05-2006	US 2007299122 A1 WO 2006052798 A2	27-12-2007 18-05-2006
WO 03088906 A2	30-10-2003	AU 2003230935 A1 CA 2476792 A1 EP 1494681 A2 EP 2368557 A1 JP 2005523313 A KR 20050005444 A NZ 534613 A US 2003229055 A1 WO 03088906 A2	03-11-2003 30-10-2003 12-01-2005 28-09-2011 04-08-2005 13-01-2005 27-07-2007 11-12-2003 30-10-2003