

(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
6 décembre 2007 (06.12.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/138233 A2

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/46 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/051361

(22) Date de dépôt international : 31 mai 2007 (31.05.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0651984 31 mai 2006 (31.05.2006) 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) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PIERRET,
Jean-Dominique [FR/FR]; Cote Nature - Aubepine, 806,
chemin de Peidessalle, F-06560 Valbonne (FR). DOLFI,
Fabrizio [FR/FR]; 11 - 1 les hauts de veyriere, F-06560
Valbonne (FR). LOESCHE, Christian [FR/FR]; 1 Place
des Cines, F-06560 Valbonne (FR). TREMEL, Nadège
[FR/FR]; Résidence Côté Nature, 806, chemin de Pei-
dessalle, F-06560 Valbonne (FR).

(74) Mandataire : ANDRAL, Christophe; L'Oréal, River
Plaza - Dipi, 25-29 Quai Aulagnier - DIPI, F-92665
Asnieres-sur-seine (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, 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, 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), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, 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 :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF ZATOSETRON FOR THE TREATMENT OF ROSACEA, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(54) Titre : UTILISATION DU ZATOSETRON POUR LE TRAITEMENT DE LA ROSACÉE, ET COMPOSITIONS PHARMA-
CEUTIQUES

(57) Abstract: The invention relates to the use of zatoseptron or the salts thereof as an active substance in a pharmaceutical compo-
sition, especially a dermatological composition. The composition is preferably topically applied and is used for the treatment and/or
prevention of rosacea.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation du zatoseptron ou de ses sels en tant que principe actif dans une composition phar-
macéutique, plus particulièrement dermatologique. De préférence, la composition est appliquée par voie topique. Elle est destinée
au traitement et/ou à la prévention de la rosacée.



WO 2007/138233 A2

Utilisation du zatosetron pour le traitement de la rosacée, et compositions pharmaceutiques

L'invention concerne l'utilisation du zatosetron ou de ses sels en tant que principe
5 actif dans une composition pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, destinée au traitement et/ou à la prévention de la rosacée.

Le zatosetron, ou 5-chloro-2,3-dihydro-2,2-diméthyl-N-(8-méthyl-8-
azabicyclo(3,2,1)oct-3-yl)-7-benzofurancarboxamide, est un composé déjà connu et
10 notamment décrit et revendiqué dans le brevet européen EP0307172. Le zatosetron est un antagoniste du récepteur neuronal 5HT₃ associé aux neurones périphériques, tels que les nerfs sensoriels de la peau, et aux neurones centraux. En particulier, le zatosetron est approuvé comme thérapie palliative pour traiter ou prévenir les nausées et vomissements post-opératoires ou induits par les
15 chimiothérapies.

De plus, ce composé a été décrit en tant qu'agent anxiolytique et anti-migraineux. Par exemple, des données in vivo de Sayler et al. montrent que le zatosetron présente une action anxiolytique, chez des patients souffrant d'anxiété généralisée,
20 dans "*Pilot study of zatosetron (LY277359) maleate, a 5-hydroxytryptamine-3 antagonist, in the treatment of anxiety*" Sayler M.E. et al. - J Clin Psychopharmacol. 1999 Apr;19(2):125-31.

De manière plus générale dans "*Physiology and pathophysiology of the 5-HT₃ receptor*" Farber L et al. - Scand J Rheumatol Suppl. 2004;(119):2-8, les effets des antagonistes des récepteurs de 5HT₃ ont été décrits dans les pathologies suivantes : les troubles intestinaux (en particulier dans le traitement du syndrome du colon irritable et de la diarrhée) ; les troubles cardiaques ; les troubles liés au système nerveux central tels que l'anxiété, la dépendance à une drogue, les troubles des
30 fonctions cognitives et thermorégulatrices, de la perception de la douleur (nociception) en particulier dans le cas de l'arthrite rhumatoïde, des affections des tendons, des douleurs des muscles faciaux, le syndrome de fatigue chronique et certaines formes de prurit. Des effets analgésiques de longue durée (par injection locale ou intra articulaire) ont également été décrits.

35

Il n'existe cependant aucune donnée publiée relative à l'utilisation du zatosetron pour le traitement et/ou la prévention de la rosacée.

Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé choisi parmi le zatosetron et ses sels pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement et/ou à la prévention de la rosacée, de préférence par voie orale ou topique. L'invention a également pour objet un produit choisi parmi le zatosetron et ses sels pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention de la rosacée, de préférence par voie orale ou topique.

La présente invention a pour second objet une composition pharmaceutique, de préférence pour application topique, comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, une quantité efficace d'au moins un composé choisi parmi le zatosetron et ses sels.

Par quantité efficace on entend une quantité suffisante pour prévenir et/ou traiter la rosacée, de préférence par voie orale ou topique.

De plus, la présente invention a également pour objet une nouvelle méthode de traitement et/ou de prévention de la rosacée qui comprend l'administration par voie orale ou topique d'une composition pharmaceutique comprenant du zatosetron ou ses sels.

Par sels de zatosetron, on entend notamment ses sels ioniques pharmaceutiquement acceptables, et notamment ses sels avec des acides inorganiques, comme l'acide chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique ; ou ses sels avec des acides organiques, comme les acides carboxyliques organiques, par exemple l'acide glycolique, maléique, hydroxymaléique, malique, tartarique, citrique, lactique ; ou ses sels avec des acides sulfoniques organiques, par exemple l'acide méthanesulfonique, éthanesulfonique, p-toluènesulfonique, ou naphtalène-2-sulfonique. De préférence, le sel de zatosetron est celui formé avec l'acide but-2-enedioïque, appelé zatosetron maléate (ou butènedioate de 5-chloro-2,3-dihydro-2,2-diméthyl-N-(8-méthyl-8-azabicyclo(3,2,1)oct-3-yl)-7-benzofurancarboxamide).

La rosacée est une dermatose inflammatoire commune, mais très visible, chronique et progressive. Ses causes sont peu connues. Elle peut conduire à des

déformations significatives du visage, des complications oculaires et des troubles émotionnels graves en particulier de détresse.

Une revue de classification standard de la rosacée a été publiée en juin 2004 dans
5 le « *Journal of the American Academy of Dermatology* ». Cette classification a été développée par le « National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea » et revue par les experts de la rosacée du monde entier. Elle décrit les caractéristiques, ou signes et symptômes, ou encore manifestations, primaires et secondaires de la rosacée (décrites ci-dessous) et
10 reconnaît 4 modèles de signes et symptômes liés à la rosacée, désignés en sous-types :

Sous-type 1 : la rosacée érythématotélangiectasique

Le sous-type 1 est caractérisé par le rougissement et un érythème persistant sur les
15 parties médianes du visage. La télangiectasie est une caractéristique commune mais non essentielle pour le diagnostic.

Sous-type 2 : la rosacée papulopustuleuse

Le sous-type 2 comprend un érythème persistant au centre du visage avec des
20 papules et/ou pustules transitoires distribuées sur les parties médianes du visage. Des sensations de brûlures et de picotements peuvent également apparaître.

Sous-type 3 : la rosacée phymateuse

Ce sous-type peut comprendre un épaississement de la peau, l'apparition de
25 nodularités irrégulières de surface, et une augmentation de volume d'une partie du visage. La rosacée phymateuse survient généralement comme rhinophyma (au niveau du nez) mais elle peut apparaître ailleurs, par exemple au niveau du menton, du front, des joues ou des oreilles. Des follicules ouverts peuvent apparaître dans la zone phymateuse. Des signes de télangiectasie peuvent être présents.

30

Sous-type 4: la rosacée oculaire

La rosacée oculaire peut comprendre, au niveau de l'oeil, une apparence humide
(larmolement excessif) ou injectée (hyperémie de la conjonctive interpalpébrale),
une sensation de corps étranger, une sensation de brûlure ou de picotement, de
35 sécheresse, de prurit, une photophobie, une vision floue, de la télangiectasie au niveau des conjonctives et des marges des paupières, ou un érythème périoculaire et de la paupière. Une blépharite, de la conjonctivite et des irrégularités au niveau

de la paupière peuvent aussi apparaître. Un dysfonctionnement des glandes de Meibomius sous la forme d'un chalazion, ou une infection chronique se manifestant par un orgelet sont communs. Certains patients peuvent perdre la vision suite à des complications au niveau de la cornée (kératite ponctuée, infiltrats cornéens, ulcères, ou kératite marginale).

L'érythème et la télangiectasie dans la partie médiane du visage sont prédominants dans les stades précoces de la rosacée. Cela progresse en infiltrats inflammatoires chroniques avec des papules et pustules dans la partie médiane du visage. Un œdème facial chronique ou persistant peut également apparaître. Certains patients développent un rhinophyma, c'est-à-dire une hypertrophie du tissu conjonctif et des glandes sébacées du nez qui est visible du fait de petites bosselures sur le nez.

Le symptôme majeur de la rosacée est l'apparition intermittente de rougissements et d'érythème sur la partie médiane du visage. Le prurit est généralement absent. Cependant, certains patients se plaignent de douleurs urticantes (parfois intenses) associées aux épisodes de rougissements cutanés. Ces épisodes de rougissement peuvent être socialement embarrassants et peuvent se produire à tout moment ou bien être liés à des facteurs environnementaux, chimiques, alimentaires ou émotionnels. Ces facteurs incluent généralement l'exposition au soleil, au froid, une émotion soudaine (rire ou embarras), les boissons chaudes et la consommation d'alcool.

Ainsi, dans le cadre de la présente invention, les symptômes caractéristiques :

- de la rosacée érythématotélangiectasique comprennent de préférence le rougissement sur le visage, l'érythème persistant sur les parties médianes du visage, parfois la télangiectasie ;
- de la rosacée papulopustuleuse comprennent de préférence l'apparition de papules et/ou de pustules,;
- de la rosacée phymateuse comprennent de préférence l'apparition de nodularités irrégulières de surface, l'augmentation de volume de parties du visage (nez, front, menton, joues, oreilles), l'apparition de follicules ouverts ;
- de la rosacée oculaire comprennent de préférence une conjonctive injectée, le larmolement excessif, la sensation de corps étranger, la sensation de brûlure ou de picotement, de sécheresse, de prurit, la photophobie, la vision floue, la blépharite de la conjonctivite, les

irrégularités au niveau de la paupière, le dysfonctionnement des glandes de Meibomius ;

- les œdèmes liés à la rosacée peuvent également être traités par l'utilisation de la composition selon l'invention.

5

Selon la présente invention, le zatoseptron est administré par toute voie, c'est-à-dire orale, sub-linguale, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, ou encore topique. De préférence, les voies orale ou topique sont utilisées.

- 10 Le zatoseptron administré sous forme topique, par exemple sous forme de crème, gel, lotion, ou administré sous forme orale, par exemple sous forme de comprimés, de capsules, de poudre, de solution, est efficace pour traiter et/ou prévenir les sous-types de la rosacée, particulièrement les stades précoces de la rosacée, et de préférence les rougeissements du visage et l'érythème. Pour cela, le zatoseptron
- 15 topique ou oral peut être administré une ou deux fois par jour.

- La présente invention concerne également l'administration orale ou topique du zatoseptron pour traiter et/ou prévenir les signes ou symptômes liés à chacun des sous-types de la rosacée (décrits précédemment) séparément ou en combinaison,
- 20 et pour réduire la rosacée erythematotélangiectasique, la rosacée papulopustuleuse, la rosacée phymateuse et la rosacée oculaire chez les patients.

- Par conséquent, l'invention concerne l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé choisi parmi le zatoseptron et ses sels pour la préparation d'une
- 25 composition pharmaceutique destinée au traitement et/ou à la prévention de la rosacée. Elle concerne également l'utilisation du zatoseptron ou ses sels pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement et/ou à la prévention d'un ou plusieurs des sous-types de la rosacée, et de préférence au traitement et/ou à la prévention des stades précoces de la rosacée, c'est-à-dire
- 30 dans lesquels les rougeissements du visage et des rougeurs cutanées sont évidents. Le zatoseptron ou ses sels sont donc utiles pour prévenir ou traiter la rosacée, de préférence pour traiter et/ou prévenir un ou plusieurs des sous-types de la rosacée, et de préférence les stades précoces de la rosacée.

- 35 L'invention concerne également l'utilisation du zatoseptron ou ses sels pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement et/ou à la

prévention de la rosacée érythematotélangiectasique, de la rosacée papulopustulaire, de la rosacée phymateuse et/ou de la rosacée oculaire.

5 La rosacée est une affection chronique, qui récidive et qui nécessite généralement un traitement à long terme. Le contrôle des symptômes peut être efficacement maintenu par l'utilisation orale ou topique de zatosetron.

Selon un mode préféré de réalisation, la composition pharmaceutique selon l'invention est destinée à un usage topique. Plus particulièrement, la composition
10 pharmaceutique est une composition dermatologique.

Une telle composition selon l'invention est une composition, en particulier destinée au traitement et/ou à la prévention topique de la rosacée, comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, une quantité efficace d'au moins un
15 composé choisi parmi le zatosetron et ses sels.

Par véhicule pharmaceutiquement acceptable, on entend un véhicule compatible avec la peau, les phanères et/ou les muqueuses.

20 Dans ce qui suit, on entend par voie topique toute technique d'administration d'un produit par application directe sur une surface ou une partie externe du corps, telle que la peau (voie cutanée) et ses annexes ou l'œil (voie oculaire).

Pour la voie topique, les compositions pharmaceutiques comprenant du zatosetron
25 ou ses sels, qui sont ainsi plus particulièrement destinées au traitement de la peau, des phanères et des muqueuses, peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique. En particulier, elles peuvent se présenter sous la forme de crèmes, laits, pommades, onguents, gels pouvant être des gels aqueux, anhydres ou lipophiles, lotions, solutions aqueuses,
30 hydroalcooliques ou huileuses shampooings, tout type d'émulsions ou suspensions, de poudres, ou sous forme de dispositifs dermiques de type patch. Elles peuvent contenir des particules contenant ou non le zatosetron ou ses sels. Ces particules peuvent être des microsphères ou des nanosphères lipidiques ou polymériques, des microcapsules ou des nanocapsules, des vésicules mono ou multi-lamellaires, des
35 micelles. Elles peuvent contenir des excipients comme des polymères permettant de contrôler la libération du zatosetron ou de ses sels. Les formes peuvent être

appliquées à l'aide de tout conditionnement adapté. Les formes peuvent être pulvérisées, appliquées sous forme de dispositifs transdermiques, de lingettes ou tout simplement après massage. Dans ces formes, le zatose tron ou ses sels peuvent être solubilisés, dispersés ou dans les deux états. De plus, ces compositions pour applications topiques peuvent se présenter sous forme anhydre ou sous forme aqueuse. Des compositions pharmaceutiques pour application topique particulièrement adaptées dans le cadre de la présente invention sont données en exemples.

10 Selon un mode de réalisation préféré, la composition topique est sous la forme de crèmes, gels ou lotions.

Pour la voie oculaire, les compositions selon la présente invention sont principalement sous forme de solutions ou de gels.

15 Dans le cadre de la présente invention, on entend par voie orale toute technique pour l'administration d'un produit par absorption digestive.

Pour la voie orale, les compositions selon la présente invention sont sous forme de comprimés, capsules, pilules, comprimés enrobés, poudres, granules, sirop, émulsions, solutions, suspensions, vésicules polymériques, lipidiques, microsphériques ou nanosphériques pour une libération contrôlée ou retardée.

25 Les compositions, de préférence pour utilisation topique ou orale, selon l'invention comprennent du zatose tron ou ses sels à une concentration comprise entre 0,0001% et 20% en poids du poids total de la composition pharmaceutique, de préférence à une concentration comprise entre 0,01% et 6%.

Pour la voie orale, les compositions selon l'invention sont administrés à une dose comprise entre 0.01 mg/kg et 100mg/kg de masse corporelle, en une ou plusieurs prises par jour.

35 De plus, ladite composition trouve également une application dans le domaine cosmétique pour améliorer les aspects de la peau. En particulier, ladite composition peut améliorer l'apparence de la peau et/ou la brillance et/ou la rugosité de la peau.

Les compositions selon l'invention peuvent également comprendre des additifs inertes ou des combinaisons de tels additifs, et en particulier : des agents mouillants, des émoullients tels que la glycérine ; des agents hydratants tels que le glycérol, le PEG 400 ou alternativement l'urée.

5

Les compositions selon l'invention peuvent également comprendre des agents d'amélioration de la saveur, des conservateurs tels que les esters d'acide para-hydroxybenzoïque, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modifiant la pression osmotique, des agents
10 émulsionnants, des agents filtrant les UV-A et/ou les UV-B, et des agents anti-oxydants tels que l'alpha-tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à
15 ajouter à ces compositions de telle manière que les propriétés avantageuses des composés de la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée.

Des exemples suivent pour illustrer de manière non limitative diverses formulations
20 selon l'invention.

EXEMPLE 1

Un exemple de formulation selon l'invention, sous la forme de gel pour application
25 topique est donné ci-dessous:

	Zatosetron maléate	0,05 g
	Carbopol 980 (Goodrich)	0,6 g
	Polyéthylène glycol 400	3 g
30	hydroxyde de Sodium	q.s. pH 5
	Agents conservateurs	q.s.
	Eau déminéralisée	q.s.p. 100 g

EXEMPLE 2

35

Un exemple de formulation selon l'invention, sous la forme de crème pour application topique est donné ci-dessous:

	Zatosetron maléate	0,75 g
	Méthyl glucose sesquistéarate	1 g
	Alcool stéaryl	0,5 g
5	Huile de paraffine liquide	6 g
	Polyéthylène glycol 400	2 g
	Méthyl glucose sesquistéarate polyoxyéthylène avec 20 moles de EO	5 g
	Carbopol 981 (Goodrich)	0,4 g
10	Glycérol	7 g
	Cyclométhicone	4 g
	hydroxyde de Sodium	q.s. pH 5
	Agents conservateurs	q.s.
	Eau déminéralisée	q.s.p. 100 g

15

EXEMPLE 3

Un exemple de formulation selon l'invention, sous la forme de lotion pour application topique est donné ci-dessous:

20

	Zatosetron maléate	1,50 g
	Alcool Benzylique	1,30
	Glycérol	7,00 g
	Alcool Stéaryle	2,00 g
25	Huile minérale légère	6,00 g
	Carbomer 941	0,15 g
	Glyceryl Stéarate	3,00 g
	Sorbate de Potassium	0,20 g
	Cyclomethicone	4,00 g
30	PEG-8	2,00 g
	Steareth-21	3,00 g
	Acide Lactique	q.s. pH ajusté
	Hydroxyde de Sodium	q.s. pH ajusté
	Eau purifiée	q.s. 100,00 g

35

EXEMPLE 4

Un exemple de formulation selon l'invention, sous la forme de poudre pour capsule pour administration orale est donné ci-dessous:

5	Zatose tron maléate	5 mg
	Mannitol	83,5 mg
	Amidon de maïs	10 mg
	Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
	Stéarate de magnésium	1 mg

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé choisi parmi le
zatoseptron et ses sels pour la préparation d'une composition pharmaceutique
5 destinée au traitement et/ou à la prévention de la rosacée.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition
pharmaceutique est destinée au traitement et/ou à la prévention des stades
précoces de la rosacée.
10

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition
pharmaceutique est destinée au traitement et/ou à la prévention de la rosacée
érythématotélangiectasique.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition
pharmaceutique est destinée au traitement et/ou à la prévention de la rosacée
papulopustuleuse.
15

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition
pharmaceutique est destinée au traitement et/ou à la prévention de la rosacée
phymateuse.
20

6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition
pharmaceutique est destinée au traitement et/ou à la prévention de la rosacée
oculaire.
25

7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce
que la composition est adaptée pour une administration orale.

8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la
composition est adaptée pour une administration topique.
30

9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que la composition
est sous forme de gel, de crème ou de lotion.
35

10. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce
que la quantité de zatoseptron ou ses sels présents dans ladite composition est

comprise entre 0,0001% et 20% en poids du poids total de la composition pharmaceutique et, de préférence, entre 0,01% et 6% en poids du poids total de la composition pharmaceutique.