

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 29262 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/454; A61P 3/10**

(43) Date de publication :
01.02.2008

(21) N° Dépôt :
30158

(22) Date de Dépôt :
23.08.2007

(30) Données de Priorité :
21.02.2005 FR 0501861 ; 12.05.2005 FR 0504942 ; 23.05.2005 FR 0505228

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/FR2006/000376 20.02.2006

(71) Demandeur(s) :
SANOFI-AVENTIS, 174 avenue de France 75013 PARIS (FR)

(72) Inventeur(s) :
HANOTIN, Corinne ; ROSENZWEIG, Pierre

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **UTILISATION DU RIMONABANT POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS UTILES DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DU TYPE 2**

(57) Abrégé : **UTILISATION DU RIMONABANT SEUL OU ASSOCIÉ À UN AUTRE PRINCIPE ACTIF, POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS UTILES DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 OU DIABÈTE NON INSULINO-DÉPENDANT ET/OU DE SES COMPLICATIONS.**

Abrégé

Utilisation du rimonabant seul ou associé à un autre principe actif, pour la préparation de médicaments utiles dans la prévention et le traitement du diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant et/ou de ses complications.



UTILISATION DU RIMONABANT POUR LA PREPARATION DE
MEDICAMENTS UTILES DANS LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DU
DIABETE DU TYPE 2.

5 La présente invention a pour objet l'utilisation du rimonabant, pour la préparation de médicaments utiles dans la prévention et le traitement du diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant et/ou de ses complications.

10 Le diabète de type 2 se caractérise par des troubles de l'insulino-sécrétion associés à des troubles de la sensibilité à l'insuline ou insulino-résistance. L'insulino-résistance est aggravée par une hyperglycémie et par des taux élevés d'acides gras libres circulants et de triglycérides stockés.

Rimonabant est la dénomination commune internationale du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide décrit dans le brevet européen 656354.

15 Des études cliniques réalisées avec le rimonabant ont montré qu'il agit sur la prise alimentaire sur le plan quantitatif et qualitatif et réduit le poids corporel de patients obèses (G. Le Fur, 2003, 35, First European Workshop on Cannabinoid Research, Madrid, Spain, 4-5 avril 2003 et Heshmati H.M. et al., Obesity Research, 2001, 9 (suppl. 3), 70.

20 Il a maintenant été trouvé que le rimonabant présente des propriétés antidiabétiques et agit sur les complications liées au diabète.

Ainsi, selon la présente invention, le rimonabant peut être utilisé pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir et traiter le diabète de type 2 et ses complications.

25 Par complications liées au diabète, on entend :

- les maladies cardiovasculaires liées au diabète ;
- les maladies neurologiques telles que les neuropathies diabétiques, les neuropathies périphériques, les neuropathies cardiaques autonomes ;
- 30 - les maladies rénales telles que les néphropathies diabétiques, les glomérulopathies diabétiques ;
- les maladies oculaires telles que les rétinopathies diabétiques, les oedèmes maculaires, le glaucome ;
- les angiopathies : les microangiopathies, les macroangiopathies, les coronaropathies, les artériopathies périphériques.

35 Selon l'un de ses aspects, la présente invention a pour objet l'utilisation du rimonabant pour la prévention et le traitement des complications liées au diabète, tout

particulièrement, les neuropathies périphériques, les neuropathies diabétiques, les néphropathies diabétiques, les rétinopathies diabétiques, les angiopathies.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention contiennent une dose efficace de rimonabant ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prévention ou le traitement du diabète de type 2.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

Les formes pour l'administration orale telles que les gélules ou comprimés sont préférées.

Plus particulièrement, on préfère des gélules ou des comprimés contenant le rimonabant à une dose comprise entre 5 et 50 mg, plus particulièrement les doses de 10 à 30 mg, notamment la dose de 20 mg.

Pour l'utilisation selon la présente invention, le rimonabant peut être associé à un autre principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :

- un hypolipémiant ou un hypocholestérolémiant ;
- un autre antidiabétique ;
- un autre agent anti-obésité.

Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-

bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, et un autre principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :

- un hypolipémiant ou un hypocholestérolémiant ;
- un autre antidiabétique.

5 Par hypolipémiant ou hypocholestérolémiant, on entend un composé choisi parmi les fibrates tels que alufibrate, béclobrate, bézafibrate, ciprofibrate, clinofibrate, clofibrate, étofibrate, fénofibrate ; les statines (inhibiteurs de HMG-CoA reductase), telles que atorvastatine, fluvastatine sodium, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, ou un composé tel que acipimox, aluminum nicotinate, azacostérol,
10 cholestyramine, dextrothyroxine, méglutol, nicéritrol, nicoclonate, acide nicotinique, béta-sitosterin, tiadénol.

Par autre antidiabétique, on entend un composé appartenant à l'une des classes suivantes : les sulfonylurées, les biguanidines, les inhibiteurs d'alpha glucosidase, les thiazolidinedione, les métiglinides, tel que acarbose, acétohexamide, carbutamide,
15 chlorpropamide, glibenclamide, glibornuride, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone, glisoxepide, glybuzole, glymidine, métahexamide, metformine, miglitol, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone, tolazamide, tolbutamide, voglibose.

Selon un autre mode de réalisation particulier, la présente invention a pour objet
20 une composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant et la metformine, ou le rimonabant et une sulfonylurée telle que acétohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibenclamide, glibornuride, gliclazide, glimépiride, glipizide, tolazamide, tolbutamide, pour le traitement du diabète de type 2.

Selon un autre aspect de l'invention, le rimonabant et l'autre principe actif associé
25 peuvent être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

On entend par "utilisation séparée" l'administration, en même temps, des deux composés de la composition selon l'invention, chacun compris dans une forme pharmaceutique distincte.

On entend par "utilisation étalée dans le temps", l'administration successive, du
30 premier composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique, puis, du deuxième composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique distincte.

Dans le cas de cette "utilisation étalée dans le temps", le laps de temps écoulé
35 entre l'administration du premier composé de la composition selon l'invention et l'administration du deuxième composé de la même composition selon l'invention n'excède généralement pas 24 heures, il peut être supérieur si l'un ou l'autre des

composés est présenté dans une formulation pharmaceutique permettant, par exemple, une administration hebdomadaire.

Les formes pharmaceutiques, comprenant soit un seul des composés constitutifs de la composition selon l'invention soit l'association des deux composés, qui peuvent être mises en œuvre dans les différents types d'utilisations décrites ci-dessus, peuvent par exemple être appropriées à l'administration orale, nasale, parentérale ou transdermique.

Aussi, dans le cas d'une "utilisation séparée" et d'une "utilisation étalée dans le temps", deux formes pharmaceutiques distinctes peuvent être destinées à la même voie d'administration ou à une voie d'administration différente (orale et transdermique ou orale et nasale ou parentérale et transdermique etc).

L'invention concerne donc également une trousse contenant le rimonabant et un autre principe actif ou, le cas échéant, deux principes actifs associés dans laquelle le rimonabant et ledit principe actif ou, le cas échéant, deux principes actifs associés sont dans des compartiments distincts et dans des conditionnements semblables ou différents, et sont destinés à être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

EXEMPLE 1 : Action du rimonabant sur des patients diabétiques de type en surpoids ou obèses.

L'étude clinique Rio-Diabete, menée pendant 12 mois chez 1045 sujets obèses présentant un diabète de type 2 traité par monothérapie (metformine ou sulfonyles) compare l'effet du rimonabant à la dose de 20 mg versus un produit placebo dans la réduction du poids ; l'amélioration de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c), de la glycémie, de l'insulinémie ainsi que des paramètres lipidiques. Un régime alimentaire hypocalorique (déficit de 600 Kcal/jour) est prescrit à tous les patients et est instauré 4 semaines avant le début de la période de traitement.

Les sujets traités par le rimonabant à la dose de 20 mg pendant 12 mois présentent une perte de poids supérieure de $4,2 \pm 0,4$ kg à celle observé dans le groupe placebo ($p \leq 0,001$).

Sous rimonabant 20 mg, une différence de $0,7 \pm 0,1\%$ est observée dans la réduction du taux d'HbA1c par rapport au placebo ($p < 0,001$). Cette diminution est maximum à 9 mois et ensuite maintenue jusqu'à 12 mois, alors que la perte de poids apparaît stabilisée après 6 mois.

Une baisse de la glycémie à jeun de $0,64 \pm 1,96$ mmol/L est observée dans le groupe rimonabant 20 mg, comparée à une augmentation de $0,33 \pm 2,32$ mmol/L dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Pour l'insulinémie à jeun on observe une diminution de $0,7 \pm 9,9 \mu\text{UI/mL}$ sous rimonabant 20 mg comparée à une augmentation de $0,4 \pm 14,8 \mu\text{UI/mL}$ dans le groupe placebo ($p = 0,247$).

5 L'insulino-résistance est évaluée par le test HOMA (de l'anglais Homeostasis Model Assessment) décrit par Matthew D.R. et al. dans Diabetologica, 1985, 28, 412-419.

Une amélioration de l'insulino-résistance, évaluée par le test HOMA, est objectivée sous rimonabant 20 mg ($-0,5 \pm 5,7\%$) alors que le groupe placebo induit une détérioration de cette insulino-résistance.

10 En ce qui concerne le profil lipidique, une augmentation du taux d'HDL-c supérieure de $8,4 \pm 1,2 \%$ est observée avec le rimonabant 20 mg par rapport au placebo ($p < 0,001$).

Les triglycérides sont diminués de plus de $16,4 \pm 3,3 \%$ dans le groupe traité par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$).

15 Suite à une analyse de type régression logistique dans laquelle le poids est introduit comme une covariable, un effet indépendant de la perte de poids d'environ 55% pour l'amélioration de l'HbA1c et de l'HDL-c et d'environ 35% pour les triglycérides est observé dans cette étude.

20 De plus, chez les patients traités par le rimonabant à la dose de 20 mg, on constate une diminution de la pression artérielle systolique de $0,8 \pm 12,8 \text{ mmHg}$ ($p=0,020$) et de la pression artérielle diastolique de $1,9 \pm 8,2 \text{ mmHg}$ ($p = 0,060$).

Ainsi chez les sujets traités par le rimonabant l'amélioration de paramètres métaboliques tels que l'HbA1c, l'HDL-c et les triglycérides n'est pas seulement liée à la perte de poids mais aussi à un effet direct du produit.

25 On constate que quelque soit le traitement antidiabétique reçu pendant l'étude, le rimonabant induit une perte de poids significative : la différence de perte de poids par rapport au groupe placebo est de $4,3 \pm 0,4 \text{ kg}$ ($p < 0,001$) lors de l'association rimonabant-metformine ; elle est de $3,1 \pm 0,5 \text{ kg}$ ($p < 0,001$) lors de l'association rimonabant-sulfonylurée.

30 On constate également que les résultats sur l'HbA1c sont similaires avec une différence observée par rapport au placebo de $0,7 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$) que le rimonabant soit en association avec la metformine ou avec une sulfonylurée

EXEMPLE 2 : Action du rimonabant sur la protection du pancréas chez le rat obèse.

35 On a étudié l'effet d'un traitement à long terme (12 mois) par le rimonabant, chez les rats Zucker ayant une obésité établie.

La souche fa/fa de rats obèses Zucker est caractérisée par une hyperphagie, l'obésité, une dyslipidémie et un diabète de type 2.

Après 12 mois, les rats obèses Zucker fa/fa traités par le véhicule montrent une hypertrophie marquée du pancréas (+ 38 %, $p < 0,05$).

5 Cette hypertrophie est reversée de façon dose dépendante par l'administration du rimonabant de façon dose dépendante : respectivement + 17 % et + 1 % à 3 mg/kg/jour et à 10 mg/kg/jour ($p < 0,05$).

EXEMPLE 3 : Action du rimonabant sur un modèle de neuropathie diabétique chez le rat.

10 Le diabète est induit par une injection intraveineuse d'une solution de streptozotocine (55 mg/kg) dans un tampon citrate 0.1 M citrate pH 4,5 selon B. Rudas, Arzneimittelforschung 1972 ;22 :830-61. Cinq jours après, du sang est prélevé dans le sinus retro-orbitaire puis centrifugé ; pour chaque animal, on mesure la concentration de glucose dans le plasma. La sensibilité mécanique et la vitesse de
15 conduction nerveuse sensitive (VCNS) sont évalués 8 semaines après induction du diabète et la glycémie est re-mesurée à la fin de l'étude.

L'expérience est réalisée avec le rimonabant administré par voie orale à 3 ou 10 mg/kg. Les animaux sont traités quotidiennement à partir du 7^{ème} jour après injection de streptozotocine, pendant une durée de 7 semaines.

20 La sensibilité à un stimulus mécanique est déterminée par le filament de Von Frey (anesthesiomètre) par mesure du seuil de retrait de la patte en réponse à une stimulation nociceptive mécanique. Un embout en polypropylène rigide est utilisé pour appliquer une force à la surface plantaire de la patte. La force induisant une réponse de retrait est enregistrée. Le test est répété 3 fois à environ 5 min d'intervalle
25 pour chaque animal et la valeur moyenne est calculée.

La VCNS est mesurée selon la méthode décrite par P. De Koning et al. dans Peptides :1987;8(3):415-22. Les rats sont anesthésiés par une injection de 30 mg/kg de pentobarbital, les nerfs sciatique et péroné sont stimulés successivement à l'aide d'électrodes monopolaires, respectivement au niveau de l'encoche du nerf sciatique et
30 du nerf péroné (au niveau de la cheville). Les réponses sont enregistrées au niveau de la voûte plantaire par des électrodes de surface. La VCNS est calculée à partir des latences de ces réponses en soustrayant la latence distale de la proximale et le résultat est divisé par la distance entre les électrodes stimulatrice et réceptrice.

Les rats diabétiques développent une hyperalgésie mécanique qui se manifeste par
35 une réduction approximative de 40 % du seuil de retrait de la patte en réponse à une stimulation nociceptive mécanique. Ce déficit est complètement reversé (100%) par le

traitement avec le rimonabant aux doses de 3 ou 10 mg/kg po après 7 semaines de traitement.

5 A la même période, la VCNS est réduite de 22 % chez les rats diabétiques comparé aux rats témoins ; et le traitement par le rimonabant à 10 mg/kg réduit de façon partielle (-12%) les déficits de la VCNS, ce qui correspond à 54,5% de reversion des déficits.

10 Ces résultats montrent que l'administration orale de rimonabant, reverse complètement les symptômes de douleur associés au diabète et réduit significativement les déficits de la VCNS dans le nerf sciatique chez le rat 8 semaines après induction du diabète.

Ainsi, le rimonabant montre une efficacité dans ce modèle de traitement de la neuropathie diabétique.

EXEMPLE 4 : Composition pharmaceutique.

15 Pour l'administration aux patients, le rimonabant est formulé dans des compositions pharmaceutiques qui sont préparées par granulation humide.

CONSTITUANTS	
Rimonabant micronisé	20,0 mg
Amidon de maïs	67,50 mg
Lactose monohydrate	111,66 mg
Povidone *	5,25 mg
Croscarmellose de sodium	18,75 mg
Laurylsulfate de sodium	0,34 mg
Cellulose microcristalline	75,0 mg
Stéarate de magnésium	1,50 mg
Comprimé terminé à	300 mg

* La Povidone est définie dans la Pharmacopée Européenne comme suit : poly(1-(2-oxo-1-pyrrolidiny)éthylène) et est constituée de polymères linéaires de 1-vinylpyrrolidin-2-one.

20 Les comprimés sont préférentiellement enrobés en utilisant un excipient approprié.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation du rimonabant pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement et la prévention du diabète de type 2 et/ou de ses complications.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement du diabète de type 2.
3. Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement des complications du diabète de type 2.
- 10 4. Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement des neuropathies diabétiques.
5. Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement des rétinopathies diabétiques.
6. Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement des angiopathies.
- 15 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans laquelle le rimonabant est associé à un autre principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :
 - un hypolipémiant ou un hypocholestérolémiant ;
 - un antidiabétique.
- 20 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans laquelle le rimonabant est utilisé à une dose comprise entre 5 mg et 50 mg.
9. Utilisation selon la revendication 7 dans laquelle le rimonabant est associé à la metformine.
10. Utilisation selon la revendication 7 dans laquelle le rimonabant est associé à une sulfonylurée.
- 25 11. Composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant et un autre principe actif choisi parmi la metformine, une sulfonylurée.