



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 29542 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4196; A61P 1/16; A61P 31/12; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **02.06.2008**
-
- (21) N° Dépôt : **30467**
- (22) Date de Dépôt : **10.12.2007**
- (30) Données de Priorité : **31.05.2005 US 60/685,848 ; 22.06.2005 US 60/692,808 ; 09.05.2006 US 60/746,786**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2006/020677 30.05.2006**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **ALBERTI, Daniele ; MARKS, Peter ; NICK, Hanspeter ; ROJKJAER, Lisa Grace**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **TRAITEMENT DES MALADIES HEPATIQUES DANS LA PATHOGENESE DESQUELLES LE FER JOUE UN ROLE**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE L'UTILISATION D'ACIDE 4-[3,5-BIS-(2-HYDROXYPHÉNYL)-[1,2,4]-TRIAZOL-1-YL]BENZOÏQUE (APPELÉ ICI 'COMPOSÉ I') DANS LA FABRICATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES UTILES DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES HÉPATIQUES HUMAINES DANS LA PATHOGENÈSE DESQUELLES LE FER JOUE UN RÔLE, NOTAMMENT DES MALADIES VIRALES, TELLES QUE L'HÉPATITE C CHRONIQUE, FACULTATIVEMENT ASSOCIÉES À DES AGENTS ANTIVIRAUX, ET DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES NON VIRALES, TELLES QUE LA STÉATOHÉPATITE NON ALCOOLIQUE ET LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE.

ABREGE

L'invention se rapporte à l'utilisation de l'acide 4-[3,5-bis-(2-hydroxyphényl)-[1,2,4]-triazol-1-yl]benzoïque (ci-après repris sous le terme de
5 « Composé I ») dans la fabrication de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de maladies hépatiques affectant les êtres humains et dans la pathogénie desquelles le fer joue un rôle important, y compris les maladies virale, telles que l'hépatite C chronique, éventuellement en combinaison avec des agents anti-viraux et au traitement de maladies non virales, telles que la stéatose hépatite non-alcoolique
10 ou l'hépatite graisseuse du foie.

20/30467

L 29542

02 JUIN 2008

**TRAITEMENT DES MALADIES HEPATIQUES DANS LA PATHOGENIE
DESQUELLES LE FER JOUE UN ROLE**

5

L'invention se rapporte à l'utilisation d'un chélateur du fer tel que deferiprone (L1), déféritrine et de l'acide 4-[3,5-bis-(2-hydroxyphényl)-[1,2,4]-triazol-1-yl]benzoïque (ci-après repris sous le terme de « Composé I »), ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans la fabrication de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et/ou au traitement de maladies hépatiques, p.ex. chez les êtres humains, et dans la pathogénie desquelles le fer joue un rôle important, y compris les maladies virales, telles que les hépatites B, C, D, G, E, l'infection par le virus de l'hépatite C chronique, l'infection par le cytomégalovirus, l'infection par le HIV et les maladies non virales, telles que la stéatose hépatite non-alcoolique et l'hépatite graisseuse non-alcoolique ainsi que le cancer du foie, tel que l'adénocarcinome du foie, p.ex. le carcinome hépatocellulaire, également connu sous le nom d'hépatocarcinome, et à la prévention de la progression de ces maladies.

20

Arrière-plan de l'invention

Les maladies hépatiques sont l'une des dix causes de mortalités les plus importantes aux Etats-Unis, elles sont responsables de plus de 30 000 morts chaque année, voir, p.ex., Vong S, *et al. Hepatology* ; 2004, 39:476-483.

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C est l'une des causes principales des maladies hépatiques et est l'une des causes de la fibrose et de la cirrhose hépatique. Elle est également associée au développement du carcinome hépatocellulaire auprès d'un certain pourcentage d'individus infectés. Les soins standards prodigués à l'heure actuelle, traitement avec l'interféron et la ribavirine, produisent des rémissions virologiques chez seulement la moitié des patients traités.

La stéatose hépatite non-alcoolique est un syndrome métabolique associé à une fibrose du foie caractérisée par une progression en cirrhose chez environ 20% des cas, voir p.ex. Ong *et al. Am. J Gastroenterol* 2003, 98:1915-1917. Les soins standards prodigués à l'heure actuelle, contrôle des paramètres métaboliques et de la

5 perte de poids, sont efficaces chez une minorité de patients. La stéatose hépatite non-alcoolique, ou NASH, est une maladie hépatique commune, souvent « silencieuse ». Elle ressemble à une maladie hépatique due à l'alcool, mais survient chez les personnes qui ne boivent presque pas ou pas d'alcool du tout. La principale caractéristique de NASH est une concentration de graisse dans le foie, de pair avec

10 d'autres inflammations et lésions. La plupart des personnes souffrant de NASH se sentent bien et ignorent qu'elles ont un problème hépatique. Toutefois, NASH peut être plus grave et résulter en une cirrhose, au cours de laquelle le foie est en permanence abîmé et n'est plus capable de fonctionner correctement. NASH affecte 2 à 5 pourcent des Américains.

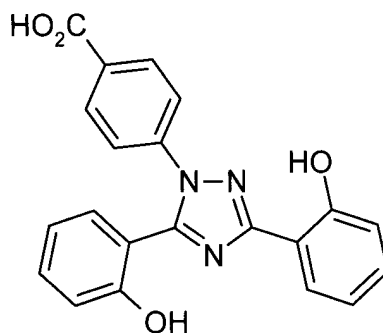
15 L'hépatite graisseuse non alcoolique (NAFLD) est une cause commune d'une élévation des tests fonctionnels hépatiques et est marquée, d'un point de vue histologique, par un dépôt de graisse, essentiellement macrovésiculaire, dans les hépatocytes. Bien qu'il s'agisse d'un trouble bénin dans la majorité des cas, jusqu'à 20% des patients souffrant de NAFLD souffrent d'une stéatose hépatite non-

20 alcoolique (NASH), qui peut progresser en une cirrhose, en une défaillance hépatique et en un carcinome hépatocellulaire. Différents facteurs de risque de la NAFLD ont été identifiés, y compris un indice de masse corporel élevé (BMI), un diabète sucré de type 2, un âge avancé et une hypertriglycéridémie. On pense que la base pathophysiologique de NAFLD est une résistance à l'insuline. La plupart des experts

25 considèrent que la NAFLD est une manifestation hépatique du syndrome métabolique, qui comprend des personnes présentant certaines combinaisons d'une résistance à l'insuline, d'obésité, d'hypertension et de dyslipidémie. Les patients souffrant de NAFLD développent une résistance à l'insuline.

Le Composé I est l'acide 4-[3,5-bis-(2-hydroxyphényl)-[1,2,4]-triazol-1-yl]

30 benzoïque de formule



Le Composé I sous forme d'acide libre, ses sels et ses formes cristallines sont décrits dans le Brevet U.S. No. 6 465 504 B1. Le Composé I correspond au

5 groupement actif.

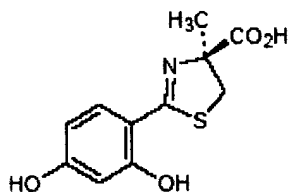
Le Composé I est un chélateur du fer qui s'est avéré efficace dans l'élimination sélective du fer dans les systèmes de modèles et chez les êtres humains, voir, p.ex., Hershko C, *et al.*, *Blood*. 2001, 97:1115-1122 ; Nisbet Brown E *et al.*, *Lancet*. 2003, 361:1597-1602.

10 Toutefois, le Composé I n'était pas connu pour être efficace dans le traitement des maladies hépatiques mentionnées ci-dessus. Plus particulièrement, on ressentait le besoin de disposer d'une méthode de traitement alternatif pour les maladies hépatiques, p.ex. maladies du foie au cours desquelles le fer joue un rôle, par exemple les maladies hépatiques dues à des infections virales, p.ex. hépatite C

15 chronique. De plus, on ressentait le besoin de disposer d'une méthode de traitement des maladies hépatique, p.ex. hépatite C chronique, qui soit réfractaire aux, qui ne réponde pas aux, qui ne soit pas adéquatement traitée par ou qui ne soit pas contrôlée à long terme par les thérapies standards, p.ex. traitement à base d'interféron et de ribavirine.

20 Ci-après le terme « Composé I », sauf indication contraire, désigne le Composé I sous forme d'un acide libre, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et de ses formes cristallines.

La déféritrine possédant la formule suivante : acide (4S)-2-(2,4-dihydroxyphényl)-4-méthyl-4,5-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylique



et son procédé de fabrication sont décrits dans le document WO00/12493, publié le 9 mars 2000.

La déféripone possédant la formule suivante : 3-hydroxy-1,2-diméthyl-4-
5 (1,4)pyridinone, et ses préparations pharmaceutiquement acceptables, sont décrites dans le brevet EP 093498 B1.

Les inventeurs ont démontré que le Composé I peut être employé pour éliminer le fer du corps et proposent cette élimination du fer, p.ex. l'élimination du fer lors d'états proches de la déficience ou déficients sera bénéfique lors de certaines
10 maladies hépatiques, p.ex. la maladie hépatique virale, telle que l'hépatite B, C, D, G, E, l'infection par le virus de l'hépatite C chronique, l'infection par le cytomégalo virus, l'infection par le HIV, la stéatose hépatite non-alcoolique et l'hépatite grasseuse non alcoolique ; le bénéfice résulte, sans toutefois y être limité, en une prévention ou réduction de la fibrose et/ou cirrhose hépatique.

15 Les inventeurs ont démontré que le Composé I peut être employé pour éliminer le fer du corps, p.ex. du foie, et proposent cette élimination du fer, p.ex. l'élimination du fer lors d'états proches de la déficience ou déficients, de pair avec l'administration ultérieure ou simultanée d'agents anti-viraux tels que, sans toutefois y être limités, un modificateur de la réponse biologique, p.ex. une cytokine, p.ex.
20 interféron, p.ex. alpha-interféron et/ou un nucléoside anti-métabolite, p.ex. ribavirine, seront bénéfiques lors de certaines maladies hépatiques, p.ex. la maladie hépatique virale, telle que l'hépatite B, C, D, G, E, l'infection par le virus de l'hépatite C chronique, l'infection par le cytomégalo virus, l'infection par le HIV, la stéatose hépatite non-alcoolique et l'hépatite grasseuse non alcoolique ; le bénéfice résulte, sans toutefois y être limité, en une prévention ou réduction de la fibrose et/ou
25 cirrhose hépatique.

Le terme « états proches de la déficience ou déficients en fer » signifie que la teneur en fer dans le foie est inférieure à la valeur normale, plus particulièrement inférieure à 0,5 mg de fer par g de foie en poids sec. Le terme « valeur normale » désigne une teneur en fer comprise dans la gamme allant de 0,5 à 1,5 mg de fer par g de foie en poids sec. Par exemple, une teneur en fer dans le foie de 0,4 mg/g de foie en poids sec correspond à un état proche de la déficience ou déficient en fer selon la présente invention. Les états proches de la déficience ou déficients en fer peuvent également être contrôlés en mesurant le taux de ferritine. Des concentrations sanguines de ferritine d'environ 10 à 30 ng par ml de sang correspondent à des taux normaux de ferritine. Par exemple, une concentration sanguine en ferritine de 5 ng par ml de sang est considérée comme correspondant à un état proche de la déficience ou déficient en fer.

Les modificateurs de la réponse biologique, également connus sous le nom de cytokines, comprennent un groupe de produits qui altèrent les défenses immunitaires de façon à accroître, diriger ou restaurer la capacité du corps à lutter contre la maladie. Les modificateurs de la réponse biologique comprennent, par exemple :

- des facteurs de croissance hématopoïétique (facteur de croissance hématopoïétique G-CSF) -- G-CSFs,
- des facteurs de stimulation des colonies macrophages-granulocytes -- GM-CSFs,
- des facteurs de croissance des cellules souches (SCGF),
- des érythropoïétines, des interférons, des interleukines (ILs),
- des inhibiteurs des facteurs onconécrosants (TNF), et
- des peptides thymosin alpha 1, également connus sous le nom de thymalfasine, ZADAXIN®.

Selon la présente invention, le modificateur de la réponse biologique est de préférence interféron.

Par « nucléoside anti-métabolite », on désigne un produit nucléoside anti-métabolite qui interfère avec la duplication du matériau génétique viral. Les

« nucléoside anti-métabolite » selon la présente invention ne se limitent pas, p.ex. à la ribavirine de formule 1-(β -D-Ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide ou à la viramidine, c-à-d. ICN3142 qui possède la formule suivante 1-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxyméthyl)oxolan-2-yl]-1,2,4-triazole-3-carboximidamide

5 (généralement connu sous le nom de 1-(β -D-Ribofuranosyl)-1,2,4-triazole-3-carboximide) provenant de Valeant Pharmaceuticals International, ou à la valopicitabine, c-à-d NM283 (Indenix Pharmaceutical, Inc.).

Résumé de l'invention

10 L'invention se rapporte à l'utilisation d'un Composé I ou de déféritrine ou de déféripone pour le traitement de maladies hépatiques dans la pathogénie desquelles le fer joue un rôle, p.ex. pour le traitement de maladies hépatiques dans la pathogénie desquelles le fer joue un rôle et résultant en une fibrose et/ou en une cirrhose et/ou en un développement du cancer du foie, tel que l'adénocarcinome du
15 foie, p.ex. le carcinome hépatocellulaire.

La présente invention se rapporte également à l'utilisation d'un Composé I ou de déféritrine ou de déféripone dans la fabrication d'un médicament destiné au traitement de maladies hépatiques dans la pathogénie desquelles le fer joue un rôle et résultant en une fibrose et/ou en une cirrhose et/ou en une hépatite, p.ex. une maladie
20 hépatique virale, telle que l'hépatite B, C, D, G, E, une infection par le virus de l'hépatite C chronique, p.ex. le virus de l'hépatite chronique du génotype 1, 2, 3, 4 ou 5, une infection par le cytomégalovirus, une infection par le HIV.

La présente invention se rapporte également à l'utilisation d'un Composé I ou de déféritrine ou de déféripone dans la fabrication d'un médicament destiné au
25 traitement de maladies hépatiques dans la pathogénie desquelles le fer joue un rôle et résultant en une fibrose et/ou en une cirrhose et/ou en une hépatite, p.ex. une maladie hépatique non virale, telle que la stéatose hépatite non-alcoolique et l'hépatite graisseuse non alcoolique.

La présente invention se rapporte également à l'utilisation d'un Composé I
30 ou de déféritrine ou de déféripone dans la fabrication d'un médicament destiné au

traitement de maladies hépatiques dans la pathogénie desquelles le fer joue un rôle et résultant en une fibrose et/ou en une cirrhose et/ou en une hépatite, p.ex. une maladie hépatique virale, telle que l'hépatite B, C, D, G, E, une infection par le virus de l'hépatite C chronique, une infection par le cytomégalovirus, une infection par le HIV de pair avec l'administration ultérieure ou simultanée d'agents anti-viraux, p.ex. tel qu'un modificateur de la réponse biologique, tel qu'un interféron, p.ex. IFN α , un interféron pégylé, et/ou un nucléoside anti-métabolite, p.ex. ribavirine.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être préparées à l'aide d'un procédé connu en soi et comprennent celles qui conviennent à une administration par voie entérale, telle qu'orale, et par voie parentérale à des animaux à sang chaud, y compris l'homme, comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un ingrédient pharmacologiquement actif, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules pharmaceutiquement acceptables, convenant tout particulièrement à une administration par voie entérale ou parentérale. La voie d'administration préférée des formes de dosage selon la présente invention est la voie orale. Les formulations destinées à une administration par voie orale du Composé I sont décrites dans les Demandes de Brevet International WO97/49395 et WO 2004/035026.

L'invention se rapporte à une méthode de traitement d'un animal à sang chaud, p.ex. un être humain, souffrant d'une maladie hépatique dans la pathogénie de laquelle le fer joue un rôle qui consiste à administrer à l'animal nécessitant un tel traitement le Composé I ou la déféritrine ou la déféripone, selon une quantité qui est thérapeutiquement efficace pour éliminer le fer ; cette administration est suivie par, ou faite de façon simultanée avec, l'administration d'agents anti-viraux dans le cas de l'hépatite C, p.ex. hépatite C chronique, ou de pair ou non avec d'autres thérapies dans le cas de la stéatose hépatite non-alcoolique.

L'invention se rapporte à une méthode d'administration, à un être humain souffrant d'une maladie hépatique dans la pathogénie de laquelle le fer joue un rôle, du Composé I ou de la déféritrine ou de la déféripone.

Selon un exemple de réalisation, le Composé I est formulé sous forme d'un comprimé dispersible.

Selon un exemple de réalisation, le Composé I se présente sous une forme A polymorphique.

5 Selon un exemple de réalisation, le Composé I se présente sous une forme A polymorphique et est formulé sous forme d'un comprimé dispersible.

L'invention se rapporte à l'utilisation du Composé I ou de la déféritrine ou de la déféripone dans la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une maladie hépatique, telle qu'une maladie hépatique virale, p.ex. hépatite C chronique, qui est réfractaire, qui ne répond pas, qui n'est pas adéquatement traitée par, ou qui ne répond pas à long terme à un traitement à l'aide d'un modificateur de la réponse biologique, par exemple traitement à l'aide d'une IFN, p.ex. traitement à l'aide d'une IFN alpha ou à l'aide d'une combinaison d'un modificateur de la réponse biologique, p.ex. IFN, et d'un nucléoside anti-métabolite, p.ex. ribavirine.

15 L'invention se rapporte à un conditionnement commercial comprenant le Composé I de pair avec les instructions d'administration dudit composé à des patients souffrant d'une maladie hépatique, p.ex. une maladie hépatique virale, p.ex. hépatite C chronique.

L'invention se rapporte également à une combinaison d'une telle préparation combinée ou d'une composition pharmaceutique qui comprend (a) un chélateur du fer, et (b) un modificateur de la réponse biologique et/ou un nucléoside anti-métabolite.

25 La présente invention se rapporte également à une combinaison d'une telle préparation combinée ou d'une composition pharmaceutique qui comprend (a) un chélateur du fer sélectionné à partir du groupe composé du Composé I, de la déféritrine et de la déféripone, et (b) un modificateur de la réponse biologique et/ou un nucléoside anti-métabolite.

La présente invention se rapporte également à une combinaison d'une telle préparation combinée ou d'une composition pharmaceutique qui comprend (a) un

chélateur du fer qui est un Composé I ou la déféritrine, et (b) un modificateur de la réponse biologique et/ou un nucléoside anti-métabolite.

Selon un exemple de réalisation, la présente invention se rapporte à une combinaison qui comprend (a) le Composé I et (b) un modificateur de la réponse
5 biologique et/ou un nucléoside anti-métabolite.

Selon un autre exemple de réalisation, la présente invention se rapporte à une combinaison qui comprend (a) le Composé I et (b) un interféron sélectionné à partir du groupe composé d'interféron alfa-2a, interféron alpha-2b, interféron alfacon-1, peginterféron alpha-2b ou peginterféron alpha-2a et/ou un nucléoside anti-
10 métabolite sélectionné à partir du groupe composé de ribavirine, viramidine ou valopicitabine.

Le terme « préparation combinée », tel qu'employé dans la présente, définit tout particulièrement un « ensemble de parties » dans le sens où les éléments de la combinaison (a) et (b), tels que définis ci-dessus, peuvent être dosés
15 indépendamment ou par l'utilisation de différentes combinaisons fixes avec des quantités distinctes des éléments de la combinaison (a) et (b), c-à-d de façon simultanée ou à des moments différents. Les éléments de l'ensemble peuvent ensuite, p.ex., être administrés de façon simultanée ou échelonnée dans le temps, c'est-à-dire à des moments différents et selon des intervalles de temps égaux ou différents pour
20 chacun des éléments de l'ensemble de parties. Le rapport entre les quantités totales de l'élément de la combinaison (a) et l'élément de la combinaison (b) devant être administrés à l'aide de la préparation combinée peut varier, p.ex. de façon à rencontrer les besoins d'une sous-population de patients devant être traités ou les besoins d'un seul patient.

25 La présente invention se rapporte également à l'utilisation de ladite combinaison dans la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies hépatiques dans la pathogénie desquelles le fer joue un rôle, résultant en une fibrose et/ou en une cirrhose et/ou en une hépatite, p.ex. une maladie hépatique virale, telle que l'hépatite B, C, D, G, E, une infection par le virus de l'hépatite C chronique, une

infection par le cytomégalo virus, une infection par le HIV, de préférence une hépatite C chronique.

La présente invention se rapporte à un conditionnement commercial comprenant le Composé I de pair avec un agent anti-viral sélectionné à partir du
5 groupe composé d'un modificateur de la réponse biologique, p.ex. interféron, p.ex. interféron alpha et un nucléoside anti-métabolite, p.ex. ribarivine.

La présente invention se rapporte à un conditionnement commercial comprenant le Composé I de pair avec les instructions d'administration du Composé I avec au moins un agent anti-viral sélectionné à partir du groupe composé d'un
10 modificateur de la réponse biologique, p.ex. interféron, p.ex. interféron alpha et un nucléoside anti-métabolite, p.ex. ribarivine

La présente invention se rapporte à l'utilisation de déféritrine pour le traitement de maladies hépatiques dans la pathogénie desquelles le fer joue un rôle, p.ex. pour le traitement de maladies hépatiques dans la pathogénie desquelles le fer
15 joue un rôle résultant en une fibrose et/ou en une cirrhose et/ou en le développement du cancer du foie, tel que l'adénocarcinome du foie, p.ex. le carcinome hépatocellulaire.

La présente invention se rapporte à l'utilisation de déféritrine pour le traitement d'une maladie hépatique virale, p.ex. l'hépatite C chronique.
20

Description détaillée de l'invention

L'homme de métier est pleinement capable de sélectionner les modèles de tests adéquats destinés à prouver les effets bénéfiques mentionnés ci-dessus lors de l'élimination de l'excès de fer qui caractérise les maladies hépatiques. L'activité
25 pharmacologique d'un tel composé peut, par exemple, être démontrée à l'aide des Exemples décrits ci-dessous, à l'aide de tests *in vitro* et de tests *in vivo* ou lors d'études cliniques adéquates. Les études cliniques adéquates comprennent, par exemple, les études d'échelonnement de la dose réalisées à cadre ouvert et non réalisées au hasard d'élimination du fer chez les patients souffrant d'une maladie

hépatique, ainsi que les essais réalisés au hasard, en double aveugle et contrôlés par placebo d'élimination du fer chez les patients souffrant d'une maladie hépatique.

Le dosage efficace du Composé I peut varier en fonction de la composition pharmaceutique employée, du mode d'administration, du degré d'excès en fer présent dans l'individu, du type de maladie hépatique devant être traitée, ou de la gravité de la maladie hépatique. Le régime de dosage est sélectionné conformément à divers autres facteurs y compris la fonction rénale et hépatique de l'individu. Un médecin, un clinicien ou un vétérinaire peut facilement déterminer et prescrire la quantité efficace du composé nécessaire pour produire un état de déficience en fer ou un état proche de la déficience en fer et, par conséquent, à obtenir un bénéfice thérapeutique.

En fonction de l'âge, de la condition individuelle, du mode d'administration, et du tableau clinique en question, des doses efficaces, par exemple des doses journalières du Composé I comprises dans la gamme allant de 100 à 3 000 mg du groupement actif, sont administrées à des animaux à sang chaud, p.ex. un être humain, pesant environ 70 kg de poids corporel, p.ex. de 5 à 40 mg/kg de poids corporel/jour. De préférence, l'animal à sang chaud est un être humain. Le Composé I peut être administré selon les dosages suivants : de 5 à 40 mg/kg/jour. Dans le cas d'enfants, le dosage est de préférence compris dans la gamme allant de 5 à 40 mg/kg de poids corporel/jour. Des doses journalières du Composé I sont, par exemple, comprises dans la gamme allant de 100 à 3 000 mg du groupement actif administrés par jour à un animal à sang chaud, p.ex. un être humain. Dans le cas de patients faisant preuve d'une réponse inadéquate aux doses journalières, il est possible d'envisager un échelonnement de la dose et les patients peuvent être traités aussi longtemps qu'ils tirent bénéfice du traitement et en l'absence de toxicités limitatrices.

La ribavirine, commercialisée, p.ex., sous les noms de marques, p.ex. Copegus[®] ; Rebetol[®] ; Ribasphere[®] ; Vilona[®] ; Virazole[®], peut être administrée conformément aux instructions du fabricant, ou, p.ex., selon un dosage compris dans la gamme allant d'environ 200 mg à environ 1 200 mg par jour. La ribavirine est un médicament destiné à une administration par voie orale. La ribavirine peut être administrée deux fois par jour à l'aide de capsules de 200 mg pour une dose

journalière totale basée sur le poids corporel. La dose standard de ribavirine peut être, p.ex. de 1,000 mg, pour les patients dont le poids est inférieur à 75 kilogrammes (165 pounds) et, p.ex. de 1,200 mg pour les patients dont le poids est supérieur à 75 kilogrammes. Dans certains cas, une dose de 800 mg (400 mg 2 fois par jours) peut être recommandée.

Les interférons sont, par exemple, l'Interféron alfa-2a (Roferon-A ; Hoffmann-La Roche), l'interféron alpha-2b (Intron-A ; Schering-Plough) et l'interféron alfacon-1 (Infergen ; Intermune), et le peginterféron alpha, parfois connu sous le nom d'interféron pégylé, tel que, par exemple le peginterféron alpha-2b (Peg-Intron ; Schering-Plough) et le peginterféron alpha-2a (Pegasys ; Hoffmann-La Roche), l'Omega interféron (Intarcia), le Multiféron (Viragen), le Medusa Interféron (Flamel Technologies) et l'Albuféron (Human genome Sciences). Le peginterféron alfa-2a peut être administré, p.ex. par voie sous-cutanée, p.ex. selon une dose fixe, p.ex. de 180 microgrammes (mcg) par semaine. Le peginterféron alfa-2b peut être administré, p.ex. par voie sous-cutanée, toutes les semaines selon une dose dépendant du poids, p.ex. de 1,5 mcg par kilogramme par semaine, p.ex. compris dans la gamme allant de 75 à 150 mcg par semaine.

L'Interféron peut être administré selon un dosage compris dans la gamme allant de 1 à 10 millions d'unités par jour, p.ex. en fonction du poids corporel. L'Interféron peut être administré p.ex. une fois par jour pendant 2 semaines puis 3 fois par jour pendant une semaine, ou p.ex. 3 fois par semaine. Le peginterféron alpha peut être administré, p.ex. une fois par semaine.

L'invention se rapporte à une méthode d'administration, à un être humain souffrant d'une maladie hépatique associée à des causes telles que l'infection par l'hépatite C chronique ou la stéatose hépatite non-alcoolique, d'une quantité pharmaceutiquement efficace du Composé I une fois par jour.

L'invention se rapporte à une méthode d'administration, à un être humain souffrant d'une maladie hépatique associée à des causes telles que l'infection par l'hépatite C chronique ou la stéatose hépatite non-alcoolique, d'une quantité pharmaceutiquement efficace du Composé I et d'un modificateur de la réponse

biologique, p.ex. un interféron, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé d'Interféron alfa-2a, interféron alpha-2b, interféron alfacon-1, peginterféron alpha-2b ou peginterféron alpha-2a et/ou d'un nucléoside anti-métabolite, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé de ribavirine, viremagine ou valopicitabine.

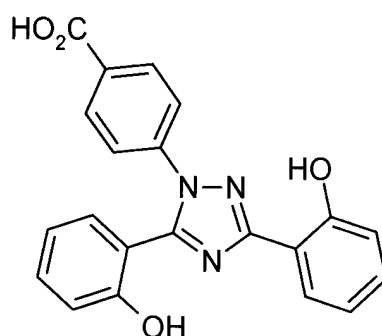
5 L'invention se rapporte tout particulièrement à cette méthode caractérisée en ce qu'une dose journalière de 50 à 4 000 mg du Composé I est administrée à un adulte ou à un enfant. Dans le cas d'une infection par l'hépatite C, l'administration du Composé I peut se faire de façon simultanée avec, ou être suivie par, l'administration d'agents anti-viraux, tels qu'un modificateur de la réponse
10 biologique, p.ex. un interféron, p.ex. alpha-interféron et/ou un nucléoside anti-métabolite, p.ex. viremagine, valopicitabine ou ribavirine.

L'invention convient tout particulièrement pour l'élimination du fer chez les patients souffrant d'une maladie hépatique et bénéficiant de l'élimination du fer, qui ne peuvent pas être traités par phlébotomie en raison de l'anémie ou des autres
15 contre-indications qui s'en suivent. De plus, l'invention peut tout particulièrement convenir aux patients souffrant de l'hépatite C et ne répondant pas aux thérapies anti-virales standards.

L'invention se rapporte également à une méthode d'administration, à un être humain souffrant d'une maladie hépatique, d'une quantité pharmaceutiquement
20 efficace du Composé I une fois par jour selon une base intermittente, de préférence durant 14 jours ou 2 semaines tous les 2 ou 3 mois ou durant 7 jours tous les mois. L'invention se rapporte tout particulièrement à cette méthode caractérisée en ce qu'une dose journalière comprise dans la gamme allant de 50 à 4 000 mg, de préférence de 1 000 mg, du Composé I est administrée à un adulte ou à un enfant.

25 L'invention se rapporte :

- à l'utilisation d'un Composé I de formule



dans la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'une maladie hépatique dans la pathogénie de laquelle le fer joue un rôle,

- 5
- à l'utilisation d'un Composé I dans la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'une maladie hépatique dans la pathogénie de laquelle le fer joue un rôle, caractérisé en ce que la maladie hépatique est l'hépatite C chronique ou la stéatose hépatite non-alcoolique,
- 10
- à l'utilisation d'un Composé I dans la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'une maladie hépatique dans la pathogénie de laquelle le fer joue un rôle, p.ex. hépatite C chronique ou stéatose hépatite non-alcoolique, caractérisé en ce que l'état en fer obtenu à la suite de ce traitement est un état de déficience ou proche de la déficience en fer,
- 15
- à l'utilisation d'un Composé I dans la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une maladie hépatique dans la pathogénie de laquelle le fer joue un rôle,
- 20
- à une utilisation telle que définie ci-dessus caractérisée en ce que le Composé I est administré selon une dose journalière comprise dans la gamme allant de 50 mg à 4 000 mg du Composé I,
 - à une méthode de traitement d'un mammifère souffrant d'une maladie hépatique dans la pathogénie de laquelle le fer joue un rôle qui consiste à administrer au mammifère nécessitant un tel traitement, une dose, efficace pour éliminer l'excès de fer, du Composé I.
 - à une combinaison comprenant le Composé I et un modificateur de la réponse biologique, p.ex. un interféron, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé

- d'Interféron alfa-2a, interféron alpha-2b, interféron alfacon-1, peginterféron alpha-2b ou peginterféron alpha-2a, et/ou un nucléoside anti-métabolite.
- 5 - à une combinaison comprenant le Composé I et un modificateur de la réponse biologique, p.ex. un interféron, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé d'Interféron alfa-2a, interféron alpha-2b, interféron alfacon-1, peginterféron alpha-2b ou peginterféron alpha-2a, et/ou un nucléoside anti-métabolite, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé de ribavirine, viramidine ou valopicitabine,
- 10 - à une combinaison comprenant le Composé I et un modificateur de la réponse biologique, p.ex. un interféron, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé d'Interféron alfa-2a, interféron alpha-2b, interféron alfacon-1, peginterféron alpha-2b ou peginterféron alpha-2a, et/ou un nucléoside anti-métabolite, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé de ribavirine, viramidine ou valopicitabine,
- 15 - à une combinaison comprenant le Composé I et un modificateur de la réponse biologique, p.ex. un interféron, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé d'Interféron alfa-2a, interféron alpha-2b, interféron alfacon-1, peginterféron alpha-2b ou peginterféron alpha-2a, et/ou un nucléoside anti-métabolite, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé de ribavirine,
- 20 - à l'utilisation d'une combinaison comprenant le Composé I et un modificateur de la réponse biologique, p.ex. un interféron, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé d'Interféron alfa-2a, interféron alpha-2b, interféron alfacon-1, peginterféron alpha-2b ou peginterféron alpha-2a, et/ou un nucléoside anti-métabolite, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé de ribavirine, viramidine ou valopicitabine, dans la préparation d'un médicament destiné à traiter un patient souffrant de l'hépatite C chronique et ne répondant pas à une thérapie standard,
- 25 - à l'utilisation d'une combinaison comprenant le Composé I et un modificateur de la réponse biologique, p.ex. un interféron, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé d'Interféron alfa-2a, interféron alpha-2b, interféron
- 30

5 alfacon-1, peginterféron alpha-2b et peginterféron alpha-2a, et/ou un nucléoside anti-métabolite, p.ex. sélectionné à partir du groupe composé de ribavirine, viramidine ou valopicitabine, dans la préparation d'un médicament destiné à traiter un patient souffrant de l'hépatite C chronique et ne répondant pas à une thérapie standard.

Les exemples qui suivent ne sont donnés qu'à des fins d'illustration de la présente invention. Il doit cependant être compris que l'invention ne se limite pas aux conditions ou détails spécifiques décrits dans ces exemples.

10 Exemples

Exemple 1 : Etude clinique démontrant l'efficacité du chélateur de fer du Composé I

15 Un essai d'échelonnement de la dose réalisé au hasard, en double aveugle et contrôlé par placebo du Composé I auprès de 24 patients adultes β -thalassémie et au cours duquel on évalue la sécurité, la tolérance, la valeur PK et l'équilibre cumulatif en fer durant 12 jours du Composé I (10 mg/kg (n=5), 20 mg/kg (n=6), 40 mg/kg (n=7), et placebo (n=6).

20 Lorsqu'il est administré, le Composé I est rapidement absorbé et persiste dans le sang durant la totalité de l'intervalle. L'exposition (C_{max} et AUC) au Composé I augmente légèrement avec une dose du Composé I suite à l'administration d'une dose unique, mais est perçue comme étant approximativement proportionnelle lors d'un état stable. Lors d'un état stable pharmacocinétique, la valeur C_{max} est d'environ 25% à 40% supérieure et l'exposition au Composé I est de 1,8 à 2,2 fois supérieure comparativement à la période qui suit l'administration d'une
25 dose unique à tous les niveaux de dosage. Le temps de demi-vie de l'élimination moyenne $t_{1/2}$ du Composé I et de son complexe de fer tend à être plus long lors d'un état stable plutôt que suite à l'administration d'une dose unique. En général, à l'état stable, le $t_{1/2}$ du Composé I est d'environ 12 à 13 heures et le $t_{1/2}$ du complexe de fer est en général plus long (de 12 à 21 heures). L'excrétion urinaire du Composé I et du



complexe de fer est très faible et ce pour tous les intervalles de temps (entre 0,04% et 0,15% d'une dose du Composé I).

Les études réalisées sur l'équilibre en fer lors de cet essai démontrent une augmentation dépendant de la dose lors de l'excrétion ferrique, presque entièrement par les selles. L'efficacité de la chélation se base sur une excrétion en fer nette moyenne par jour, et est calculée comme correspondant au taux entre la quantité de fer qui devrait théoriquement être chélatée, et la quantité de fer réellement excrétée, sur base du poids corporel. La quantité théorique de fer est obtenue suite à la considération selon laquelle deux molécules du Composé I sont nécessaires pour chélater un atome de fer unique. Le poids moléculaire du Composé I étant de 373,4, et celui du fer de 55,85. L'efficacité est, par conséquent, calculée de la façon suivante :

$$\text{Efficacité} = (\text{Fe}_{\text{excr}} * 2 * 373,4) / (\text{Dose}_{\text{Composé}} * 55,85) * 100\%$$

15

$\text{Dose}_{\text{Composé}}$ et Fe_{excr} sont donnés en mg/kg de poids corporel.

Un équilibre en fer négatif est obtenu toutes les 3 doses de produit actif, et sa moyenne approximative est de 0,127 mg/kg/jour pour une dose de 10 mg/kg, de 0,343 mg/kg/jour pour une dose de 20 mg/kg, et de 0,564 mg/kg/jour pour une dose de 40 mg/kg. Une variabilité significative est perçue avec la dose de 40 mg/kg. Les efficacités de chélation observées sont de 16% (dose de 10 mg/kg), de 22% (20 mg/kg), et de 15% (40 mg/kg), voir p.ex. Nisbet-Brown *et al.*, *Lancet*. 361:1597-1602.

25

Exemple 2 : Etude clinique démontrant le caractère sûr et l'efficacité d'une thérapie de réduction du fer à l'aide du Composé I

Cette étude clinique est un essai en deux parties destiné à examiner la capacité des doses journalières du Composé I, administré selon une dose comprise dans la gamme allant de 5 à 40 mg/kg, à réduire les taux de ferritine sérique, un



marqueur du fer corporel, en dessous de 100 mcg/l. Lors de la première partie de cette étude, on sélectionne une dose efficace et sûre, et lors de la seconde partie de cette étude, on compare cette dose du Composé I, en mg/kg donnée de façon journalière, et une dose approximativement similaire, donnée en mg par jour, à la

5 sûreté et à l'efficacité de la phlébotomie lors d'une thérapie de réduction en fer.

Exemple 3 : Le Composé I soulage spontanément l'hépatite chez des rats LEC.

Le rat Long-Evans cinnamon (LEC) est une souche mutante caractérisée par

10 une hépatite héréditaire et un cancer du foie spontané. Le Composé I a été testé de façon à connaître son efficacité lors d'un cas d'hépatite aiguë chez un rat LEC.

Méthodes : Le Composé I est administré par voie orale à des rats LEC mâles par gavage selon des doses de 0, 14 et 28 mg/kg/jour ; cette étude est initialisée avec des rats âgés de 6 semaines et poursuivie jusqu'à ce que les rats aient atteint l'âge de

15 18 semaines. Un rat tous les quatre rats est sacrifié au cours des semaines 9, 12, 14, 16 et 18 dans les groupes traités à l'aide du Composé I et dans le groupe témoin.

Lors du sacrifice, le sang périphérique est récolté en vue de contrôler les marqueurs biochimiques, y compris l'alanine aminotransférase (ALT). Les tissus hépatiques sont examinés d'un point de vue histologique.

20 Résultats : Dans le groupe des rats non traités (groupe témoin), l'ALT sérique commence à augmenter à partir de la 16^{ème} semaine et atteint 250 UI/l au cours de la 18^{ème} semaine. Le taux moyen d'ALT sérique \pm SD (déviation standard), au cours de la 18^{ème} semaine, pour les groupes traités à l'aide du Composé I est significativement inférieur à celui du groupe contrôle. L'accumulation en fer

25 hépatique évaluée à l'aide d'un colorant bleu de Prusse est réduite de façon marquée dans les groupes traités à l'aide du Composé I comparativement au groupe témoin. Le Composé I est efficace pour traiter l'hépatite aiguë induite par le fer chez les rats LEC.

30 **Exemple 4 : Tests de l'hépatite réalisés sur un modèle rat model**

Le rat Long-Evans cinnamon (LEC) est une souche mutante caractérisée par une hépatite héréditaire et un cancer du foie spontané. Il est testé de façon à savoir si le Composé I présente un effet favorable sur le développement de l'hépatite chez le rat LEC.

5 Méthodes et matériel :

1) Espèces et nombres d'animaux :

Rats Long-Evans Cinnamon (LEC) (n=45/groupe). Un animal tous les six animaux sera sacrifié au cours des semaines 12, 13, 14, 16, 20, 24.

2) Méthode d'administration : Orale

10 3) Dosage et durée d'administration : 14 et 28 mg/kg pendant maximum 24 semaines.

Exemple 5 : Le Composé I améliore les valeurs hépatiques en ALT humain

15 L'ALT (alanine amino-transférase, également connue sous le nom de SGPT, c-à-d transaminase glutamo-pyruvique sérique) est un marqueur spécifique des lésions hépatiques. L'ALT est une enzyme qui est produite dans les cellules hépatiques, c-à-d hépatocytes ; l'ALT est plus spécifique aux maladies hépatiques que certaines autres enzymes. Elle augmente généralement lorsqu'il y a des lésions
20 au foie, p.ex. hépatite, p.ex. lésion au niveau des membranes cellulaires. Chez les patients normaux ne souffrant pas de lésions hépatiques, la valeur en ALT est de plus ou moins zéro.

Les patients présentant une surcharge en fer développent des lésions hépatiques qui entraînent une élévation des valeurs ALT. Les résultats repris dans la
25 présente indiquent que le Composé I est utile pour ramener les taux d'ALT à une valeur correspondant à la ligne de base chez les patients présentant des taux élevés d'ALT.

Il s'agit de patients présentant une surcharge en fer et qui ont été traités avec différentes doses du Composé I pendant un an.

L'ALT est mesurée conformément à des techniques biomédicales standards, p.ex. à l'aide de la méthode de référence de la Fédération Internationale de Chimie Clinique telle que décrite par Brinkmann T, Dreier J, Diekmann J, Gotting C, Klauke R, Schumann G, Kleesiek K. *Alanine aminotransferase cut-off values for blood donor screening using the new International Federation of Clinical Chemistry reference method at 37 degrees C.* Vox Sang. 2003 85(3):159-64.

Les résultats repris dans la présente indiquent qu'un dosage approprié du Composé I entraîne chez les patients dont les paramètres ALT ont été maintenus au niveau de la ligne de base, une valeur ALT, c-à-d une valeur ALT non supérieure à la valeur ALT de ligne de base.

La valeur ALT de ligne de base est définie comme étant la valeur ALT d'un patient déterminée au moment de l'engagement dudit patient à l'essai clinique, c-à-d que les valeurs ALT de ligne de base correspondent à la valeur ALT du patient préalablement au traitement à l'aide du Composé I.

Lorsque les patients reçoivent des doses du Composé I, leur teneur en fer corporel diminue, selon un dosage approprié du Composé I (voir ci-dessous, valeurs ALT pour les dosages suivants 20 et 30 mg/kg de poids corporel/jour). Les valeurs ALT sont maintenues aux environs de la ligne de base ou maintenues en dessous de la ligne de base.

20

Composé I	Nombre de patients	Moyenne de l'ALT (unités/litre)
5 mg/kg/jour	2	35,25
10 mg/kg/jour	8	26,62
20 mg/kg/jour	21	3,17
30 mg/kg/jour	52	-23,56

Tableau 1 : Valeurs ALT relatives aux patients thalassémie suite à un an de traitement à l'aide du Composé I selon différents dosages (essai séparé comparativement aux résultats du Tableau 1).

Composé I	Nombre de patients	Moyenne de l'ALT (Unités/litre)
5 mg/kg/jour	4	67,42
10 mg/kg/jour	10	14,22
20 mg/kg/jour	24	-3,27
30 mg/kg/jour	41	-14,19

Tableau 2 : Valeurs ALT relatives aux patients souffrant d'anémie rare suite à un an de traitement à l'aide du Composé I selon différents dosages

5

Exemple 6 :

Le Composé I est administré à des patients souffrant d'hépatite C virale chronique, p.ex. génotype 1, qui ne répondent pas ou qui ne répondent pas à long terme à une thérapie comprenant l'interféron, p.ex. interféron pégylé et ribavirine.

10

2 à 3 doses différentes du Composé I sont testées.

Nombre de patients par groupe : 8-12

Exemple 7 :

On administre aux patients :

15

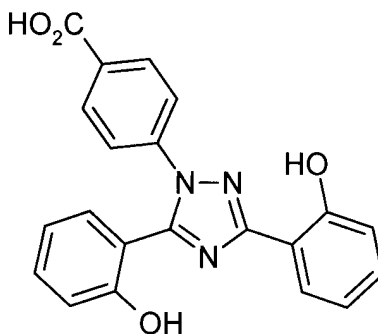
- une combinaison du Composé I et d'un modificateur de la réponse biologique, p.ex. interféron alpha,
- une combinaison du Composé I et d'un modificateur de la réponse biologique, p.ex. interféron alpha et un nucléoside anti-métabolite, p.ex. ribavirine,

20

- une combinaison du Composé I et de ribavirine.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule I possédant la formule suivante



- 5 dans la fabrication d'un médicament destiné à traiter une maladie hépatique dans la pathogénie de laquelle le fer joue un rôle.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la maladie hépatique est l'hépatite C chronique, la stéatose hépatite non-alcoolique ou l'hépatite graisseuse du foie.
- 10
3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la maladie hépatique est l'hépatite C chronique.
- 15
4. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le taux en fer atteint lors du traitement est un état de déficience ou un état proche de la déficience.
- 20
5. Utilisation selon la revendication 1 à 4, caractérisée en ce que le Composé I se présente sous forme d'un comprimé dispersible.
6. Utilisation selon la revendication 1 à 5, caractérisée en ce que le Composé I se présente sous forme A polymorphique.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le Composé I est administré selon un dosage journalier compris dans la gamme allant de 50 mg à 4 000 mg du Composé I.
- 5 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le Composé I est administré selon un dosage journalier pendant au moins 2 semaines tous les 2 ou 3 mois.
- 10 9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le Composé I est administré selon un dosage journalier pendant au moins 7 jours par mois.
- 15 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour le traitement d'une maladie hépatique dans la pathogénie de laquelle un excès de fer joue un rôle.
- 20 11. Méthode de traitement d'un mammifère souffrant d'une maladie hépatique dans la pathogénie de laquelle un excès de fer joue un rôle qui consiste à administrer audit mammifère nécessitant un tel traitement une dose, efficace pour éliminer l'excès de fer, du Composé I.
- 25 12. Combinaison comprenant (a) le Composé I et (b) un modificateur de la réponse biologique et/ou un anti-métabolite nucléoside.
- 30 13. Combinaison selon la revendication 13, caractérisée en ce que (b) le modificateur de la réponse biologique est un interféron.
14. Combinaison selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'interféron est sélectionné à partir du groupe comprenant l'Interféron alfa-2a, l'interféron alpha-2b, l'interferon alfacon-1, le peginterféron alpha-2b ou le peginterféron alpha-2a.

15. Combinaison selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'anti-métabolite nucléoside est sélectionné à partir du groupe comprenant ribavirine, viramidine ou valopicitabine.

5

16. Combinaison selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'anti-métabolite nucléoside est ribavirine.

17. Utilisation d'une combinaison selon l'une quelconque des revendications 12 à 16 dans la préparation d'un médicament destiné au traitement de patients souffrant d'une hépatite C chronique et ne répondant pas à une thérapie standard.

10

15