



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33602 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4704; A61P 19/02**
- (43) Date de publication : **01.09.2012**

-
- (21) N° Dépôt : **34713**
- (22) Date de Dépôt : **22.03.2012**
- (30) Données de Priorité : **25.08.2009 KR 10-2009-0078547**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/KR2009/005753 08.10.2009**
- (71) Demandeur(s) :
- **CATHOLIC UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, 505, Banpo-dong, Seocho-gu Seoul 137-701 (KR)**
 - **HANLIM PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1007, Yubang-dong, Cheoin-gu Yongin-si Gyeonggi-do 449-935 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **MIN, Jun-Ki ; CHO, Mi-La ; WOO, Yun-Ju ; OH, Hye-Jwa ; JHUN, Joo-Yeon ; LEE, Geun-Hyeog ; PARK, Se-Wan ; PARK, Jin-Ha ; KWAK, Eun-Young**
- (74) Mandataire : **CABINET AKSIMAN**

-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PERMETTANT DE PRÉVENIR OU DE TRAITER L'ARTHRITE RHUMATOÏDE, CONTENANT DU RÉBAMIPIDE**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION A POUR OBJET UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PERMETTANT DE PRÉVENIR OU DE TRAITER L'ARTHRITE RHUMATOÏDE, CONTENANT DU RÉBAMIPIDE ET UN SUPPORT PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE. LA COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PEUT SE PRÉSENTER SOUS LA FORME D'UNE ADMINISTRATION ORALE, ET DE PRÉFÉRENCE ENCORE, LA COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PEUT AVOIR UNE FORME POSOLOGIQUE ORALE SOLIDE D'UN COMPRIMÉ OU D'UNE CAPSULE. EN OUTRE, LA COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PEUT ÊTRE FORMULÉE DANS UNE FORME POSOLOGIQUE UNITAIRE APPROPRIÉE À UNE ADMINISTRATION ORALE AVEC UNE POSOLOGIE DU RÉBAMIPIDE DE 0,5 À 50 MG/KG, ET DE PRÉFÉRENCE ENCORE DE 0,6 À 6 MG/KG.

Résumé

Cette invention présente une composition pharmaceutique pour la prévention ou le traitement de l'arthrite rhumatoïde comprenant la rébamipide en tant qu'ingrédient actif et un vecteur pharmaceutiquement acceptable. La composition pharmaceutique peut être formulée pour une administration orale, sous une forme médicamenteuse solide comme un comprimé ou une capsule. Elle peut également être formulée en une unité de dosage pour une administration orale d'une dose de rébamipide comprise entre 0,5 et 50 mg/kg, préférablement entre 0,6 et 6 mg/kg.



03 SEPT 2012

33 609

**Composition pharmaceutique permettant de prévenir ou de traiter l'arthrite
rhumatoïde, contenant du rébamipide**

Domaine technique

5

La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique contenant la rébamipide en tant qu'ingrédient actif qui vise à prévenir ou à traiter l'arthrite rhumatoïde.

10 **Historique de la technique**

L'arthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une inflammation et une prolifération des cellules synoviales; elle est à l'origine de l'ostéoporose et de l'érosion osseuse qui affectent les articulations, contrairement à l'ostéoarthrite. En général, l'arthrite rhumatoïde évolue selon les étapes suivantes : une
15 inflammation de la membrane synoviale qui s'étend aux capsules articulaires, aux ligaments, aux tendons, etc. (étape 1); une destruction progressive du cartilage articulaire qui entraîne un rétrécissement de l'espace articulaire et la destruction de la
mise sous tension de la capsule articulaire et du ligament (étape 2); l'infiltration de l'inflammation à l'intérieur de l'os provoquant une érosion osseuse partielle (étape 3); et
20 une invalidité fonctionnelle qui affecte l'articulation (étape 4).

Le traitement de l'arthrite rhumatoïde utilisé dans les arts antérieurs inclut l'utilisation d'agents thérapeutiques, par exemple des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens comme les médicaments classiques anti-inflammatoires non stéroïdiens,
25 les salicylates, les inhibiteurs de COX-2, etc.; des stéroïdes tels que la prednisolone, la triamcinolone, etc.; les médicaments antirhumatismaux modifiant la maladie tels que le méthotrexate, la sulfasalazine, etc.; des agents biologiques tels que l'étanercept, l'infliximab, l'adalimumab, etc. En général, les médicaments anti-inflammatoires non
stéroïdiens et les stéroïdes sont utilisés en clinique à un stade précoce et les
30 médicaments antirhumatismaux modifiant la maladie sont également utilisés selon les symptômes et l'activité de la maladie. Dans les cas graves, on utilise dans les cliniques les agents biologiques ou un traitement combiné.



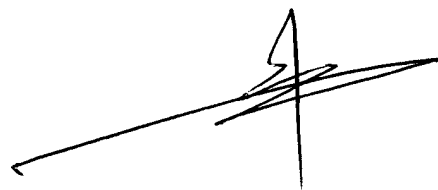
Toutefois, l'utilisation d'agents biologiques est très coûteuse, comparativement à l'emploi d'autres agents thérapeutiques, d'où la difficulté de les administrer aux patients dans la pratique de la médecine classique. Quant aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont relativement accessibles, ils sont connus parmi les médicaments représentatifs ayant des effets secondaires sur le tractus gastro-intestinal. Il est bien connu que le principal effet secondaire des médicaments antirhumatismaux modifiant la maladie tels que le méthotrexate et la sulfasalazine réside dans le trouble qu'ils provoquent sur le tractus gastro-intestinal, en l'occurrence des troubles gastro-intestinaux. Par conséquent, lorsque ces médicaments sont administrés à un patient souffrant d'arthrite rhumatoïde, un agent cytoprotecteur tel que la rébamipide, etc. ou un antagoniste du récepteur H2 comme la cimétidine, la ranitidine, etc. sont aussi co-administrés. Les troubles gastro-intestinaux surviennent lorsque des facteurs agressifs tels que l'acide gastrique se renforcent ou lorsque les facteurs de défense faiblissent. Les inhibiteurs de la pompe à protons, par exemple l'oméprazole et les antagonistes de pompe à acide, par exemple le révaprazan sont des composés qui inhibent la sécrétion du facteur agressif, à savoir l'acide gastrique ; et les agents cytoprotecteurs tels que le sucralfate, la rébamipide sont des composés qui potentialisent les facteurs de défense.

20

Description détaillée de l'invention

Problème technique

Les inventeurs de la présente invention ont découvert de façon inattendue au cours du traitement de différents patients atteints d'arthrite rhumatoïde dans les cliniques que la rébamipide en soi co-administrée avec un autre médicament pour éviter les effets secondaires gastro-intestinaux a une activité pour prévenir ou traiter l'arthrite rhumatoïde. Il est très surprenant que depuis, on n'ait jamais fait de lien entre la rébamipide et une amélioration ou un effet thérapeutique sur l'arthrite rhumatoïde.



Par conséquent, la présente invention met de l'avant une composition pharmaceutique pour prévenir ou traiter l'arthrite rhumatoïde comprenant la rébamipide en tant ingrédient actif.

5 **Solution technique**

Selon un aspect de la présente invention, il est question d'une composition pharmaceutique qui vise à prévenir ou à traiter l'arthrite rhumatoïde, laquelle composition comprend la rébamipide en tant qu'ingrédient actif et un vecteur pharmaceutiquement acceptable.

10 La composition pharmaceutique peut être administrée par voie orale, sous forme solide, de comprimés ou de capsules. Elle peut aussi être formulée sous forme de dose unitaire pour une administration orale de la rébamipide en une posologie comprise entre 0,5 et 50 mg/kg, préférablement entre 0,6 et 6 mg/kg.

15 **Effets bénéfiques**

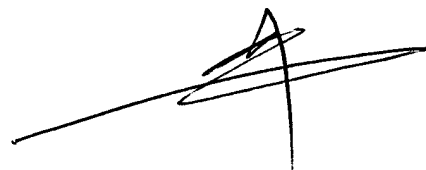
On a récemment découvert grâce à la présente invention que la rébamipide a une activité pour prévenir ou traiter l'arthrite rhumatoïde. Par conséquent, la composition pharmaceutique de la présente invention peut être utilisée pour prévenir ou

20 traiter l'arthrite rhumatoïde, seule ou en thérapie combinée avec d'autres agents thérapeutiques, en vue de traiter l'arthrite rhumatoïde.

Brève description des schémas

25 La fig. 1 est un graphique illustrant les marques de l'arthrite chez les animaux ayant une arthrite induite au collagène et les animaux ayant une arthrite induite au collagène qui ont reçu la rébamipide par voie orale.

30 La fig. 2 illustre, à travers la coloration des tissus, les degrés de destruction des articulations et des tissus cartilagineux des animaux ayant une arthrite induite au collagène et les animaux ayant une arthrite induite au collagène à qui on a administré la rébamipide par voie orale après les avoir sacrifiés.



La fig. 3 illustre la quantité de l'IgG spécifique au collagène de type 2 dans les sérums des animaux ayant une arthrite induite au collagène et des animaux atteints d'arthrite induite au collagène à qui on a administré la rébamipide par voie orale.

5 Le meilleur mode de réalisation de l'invention

Tel qu'employé ici, le terme « rébamipide » englobe toutes les formes de rébamipide, anhydre ou sous forme d'hydrate, (par ex. sous forme hémihydrate), des formes cristallines, etc. et son sel pharmaceutiquement acceptable. Le sel pharmaceutiquement acceptable inclut un sel ionique inorganique issu par exemple du calcium, potassium, sodium et du magnésium et un sel acide inorganique issu par exemple de l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide bromhydrique, l'acide hydroiodique et l'acide sulfurique ; un sel acide organique issu par exemple d'un acide acétique, un acide formique, un acide succinique, un acide tartarique, un acide citrique, un acide trichloroacétique, un acide trifluoroacétique, un acide gluconique, un acide benzoïque, un acide lactique, un acide fumarique et un acide maléique; un sel acide sulfonique issu par exemple d'un acide méthanesulfonique, un acide éthanesulfonique, un acide benzènesulfonique, un acide p-toluènesulfonique, et un acide naphthalènesulfonique; un sel aminoacide issu par exemple de la glycine, l'arginine et la lysine; et un sel amine issu par exemple de la triméthylamine, la triéthylamine, l'ammoniac, la pyridine et la picoline.

La présente invention met en avant une composition pharmaceutique pour la prévention ou le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Cette composition contient la rébamipide en tant qu'ingrédient actif et un vecteur pharmaceutiquement acceptable.

Tel que décrit dans les exemples ci-dessous, la rébamipide montre d'excellents effets en termes de prévention et de traitement de l'arthrite rhumatoïde chez le modèle animal atteint d'une arthrite induite au collagène. Autrement dit, lorsque la rébamipide a été administrée par voie orale à un animal souffrant d'arthrite induite au collagène, la marque de l'arthrite baisse en fonction de la dose (fig. 1). Il ressort de l'analyse histologique que, lorsque la rébamipide a été administrée par voie orale, le degré de



destruction de l'articulation et du cartilage de l'animal s'est réduit de façon remarquable et le degré de destruction du cartilage s'est par conséquent amélioré au point de devenir identique à celui d'une souris normale (fig.2). De plus, les tests sérologiques montrent que, lorsque la rébamipide a été administrée par voie orale, le niveau de l'immunoglobuline spécifique au collagène de type 2 (soit l'IgG total) a chuté de façon significative. (fig. 3). Ces résultats montrent que la rébamipide a une excellente activité pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde.

La composition pharmaceutique de la présente invention comprend un vecteur pharmaceutiquement acceptable et elle peut être formulée selon les méthodes classiques sous différents formes médicamenteuses comme les poudres, granules, comprimés, capsules, suspension, émulsions, sirops ou aérosols; formes médicamenteuses à usage externe telles que les suppositoires ou une solution stérile pour injection. Préférentiellement, la composition pharmaceutique de la présente invention peut se présenter sous une forme médicamenteuse pour une administration orale, soit sous forme solide soit un comprimé ou une capsule. Par exemple, la composition pharmaceutique de la présente invention peut se présenter sous forme d'un comprimé contenant de la rébamipide et qui est commercialisé (par exemple "MucostaTM Tablet", Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd). Le vecteur pharmaceutiquement acceptable comprend sans y être limité le lactose, le dextrose, le sucrose, le sorbitol, le mannitol, le xylitol, l'érythritol, le maltitol, l'amidon, le caoutchouc naturel d'acacia, l'alginate, la gélatine, le calcium le phosphate, le silicate de calcium, la cellulose, la méthylcellulose, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylcellulose à faible substitution, l'hydroxypropylméthylcellulose 2910, le glycol polyéthylénique 6000, le polyvinylpyrrolidone, le méthylhydroxybenzoate, le propyl hydroxybenzoate, le dioxyde de titane, le talc, le stéarate de magnésium, ou une huile minérale, etc. La composition pharmaceutique peut également comprendre un diluant ou un excipient comme un agent de remplissage, un expanseur, un liant, un humectant, un désintégrant, ou un agent de surface. Une préparation orale solide inclut par exemple un comprimé, une pilule, une poudre, une granule ou une capsule. Ces préparations solides peuvent comprendre au moins un excipient sélectionné parmi l'amidon, le carbonate de calcium,



le sucrose, le lactose et la gélatine. Ces préparations solides peuvent aussi contenir un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou le talc. Plus spécifiquement, la composition pharmaceutique de la présente invention peut se présenter sous forme d'un comprimé contenant la rébamipide en tant qu'ingrédient actif et
5 l'hydroxypropylcellulose à faible substitution, la cellulose microcristalline, le dioxyde de titane, l'hydroxypropylméthylcellulose 2910, le glycol polyéthylénique 6000, l'hydroxypropylcellulose et le stéarate de magnésium en tant que vecteur. Une préparation orale liquide inclut une suspension, une solution, une émulsion ou un sirop. Elle peut en outre inclure un diluant comme l'eau, l'huile de paraffine, un humectant, un
10 édulcorant, un odorisant ou un agent de conservation. Une préparation parentérale inclut une solution aqueuse stérile, une solution non aqueuse, une suspension, une émulsion, une préparation lyophilisée ou un suppositoire. Les solvants non aqueux ou les agents de suspension incluent le propylène glycol, le glycol polyéthylénique; une huile végétale comme l'huile d'olive ou les esters injectables tels que l'oléate d'éthyle.
15 Les bases des suppositoires peuvent être le witepsol, le macrogol, le Tween 61, le beurre de cacao, le Laurin, ou la glycérrogélatine.

Dans la composition pharmaceutique de la présente invention, la dose de rébamipide peut varier selon l'état de santé du patient, son poids, la gravité de sa
20 maladie, les formes médicamenteuses, les voies d'administration et la période d'administration et elle peut être déterminée par la personne compétente. Par exemple, la rébamipide peut être administrée en une dose comprise entre 0,1 et 100 mg/kg, préférablement entre 0,5 et 50 mg/kg, plus préférablement entre 0,6 et 6 mg/kg, par jour. Par conséquent, la composition pharmaceutique peut être formulée en une posologie
25 pour une administration orale comprise entre 0,5 et 50 mg/kg, préférablement entre 0,6 et 6 mg/kg. L'administration peut se faire une fois ou plusieurs fois par jour. La composition pharmaceutique de la présente invention peut aussi être administrée seule ou en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques de l'arthrite rhumatoïde tels que des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, le méthotrexate, la
30 sulfasalazine, etc. Lorsque la composition est co-administrée avec d'autres



médicaments, les agents thérapeutiques sont administrés simultanément ou successivement.

La présente invention sera décrite ci-après plus spécifiquement à l'aide d'un exemple concret. Toutefois, il convient de noter que l'exemple sert uniquement à illustrer la présente invention et non à la limiter.

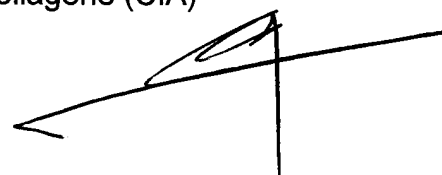
Exemple

1. Préparation d'un modèle animal et de l'administration

Des souris mâles DBA/1J de 6 à 7 semaines ont été utilisées 6-7. Le collagène de type 2 (CII) a été dissous dans une solution d'acide acétique 0.1N à une concentration de 4 mg/ml et dialysé avec un tampon de dialyse (50mM Tris, 0.2N NaCl). Le résultat obtenu a été mélangé avec le même volume de l'adjuvant complet de Freund (CFA, Chondrex) contenant M. tuberculose, ensuite 50 $\mu\ell$ (c'est-à-dire 100 $\mu\text{g}/50 \mu\ell$) de l'immunogène a été injecté de façon hypodermique dans la base de la queue des souris (première injection). Deux semaines après la première injection, le même collagène de type 2 (CII) a été mélangé avec le même volume de l'adjuvant complet de Freund (IFA, Chondrex), et ensuite 50 $\mu\ell$ (c'est-à-dire 100 $\mu\text{g}/50 \mu\ell$) du mélange a été injecté dans le coussinet plantaire d'une patte postérieure (seconde injection). Après la seconde injection, 0,6 mg/kg ou 6 mg/kg de rébamipide (dissous dans 0,5% de CMC solution) a été administré oralement, un jour sur deux, dix fois au total.

5 souris ont été utilisées pour chaque groupe et l'évaluation a été menée pendant 10 semaines. Lorsque la marque d'arthrite a changé de façon significative, chaque souris a été sacrifiée et les activités de l'arthrite dans le sang et les tissus articulaires ont été mesurées.

2. Evaluation de l'activité thérapeutique de la rébamipide sur l'arthrite rhumatoïde chez les animaux atteints d'arthrite induite au collagène (CIA)



(2-1) Evaluation de la moyenne de la marque d'arthrite

Trois observateurs qui n'étaient pas au courant de l'expérience ont évalué la gravité de l'inflammation dans les articulations trois fois par semaine, de la deuxième à la dixième semaine, à compter de la première administration. L'évaluation de l'arthrite a été menée par l'obtention d'une marque moyenne à partir de trois pattes à l'exception de la patte dans laquelle du CII/IFA a été injecté pendant la seconde injection et une marque moyenne obtenue par les trois observateurs, en fonction de la marque d'arthrite standard de Rosioniec et al. La marque et la norme pour l'évaluation de l'arthrite se présentent comme suit :

0: pas d'œdème ou d'intumescence

1: œdème léger et rubéfaction sur les pieds ou l'articulation de la cheville

2: œdème léger et rubéfaction depuis l'articulation de la cheville jusqu'au métatarsien

3: œdème moyen et rubéfaction depuis l'articulation de la cheville jusqu'aux tarses.

4: œdème et rubéfaction depuis la cheville jusqu'à la patte entière.

Etant donné que la marque d'arthrite la plus élevée pour une seule patte est de 4, la marque d'arthrite la plus élevée pour une souris est de 16. Il a été observé que la marque d'arthrite a progressivement baissé chez les animaux qui ont reçu une dose de rébamipide. D'autre part, une poussée normale de l'arthrite a été observée chez les animaux atteints d'arthrite induite au collagène (CIA). Ainsi, les symptômes de l'arthrite ont été à chaque fois différents chez le groupe traité avec la rébamipide et le groupe qui n'a pas été traité avec la rébamipide. (fig. 1).

(2-2) Test histologique

0,6 mg/kg ou 6 mg/kg de rébamipide a été administré par voie orale à des animaux atteints d'arthrite induite au collagène de la même façon qui a été décrite ci-dessus. Les souris ont été sacrifiées après 10 semaines. La patte postérieure de chaque souris a été fixée avec 10% de formaline, décalcifiée et paraffinée. Une pièce de l'articulation (5-7 μ m) a été teintée avec l'hématoxyline et l'éosine. En outre, pour




déterminer le degré de destruction du cartilage, un test histologique a été effectué par une coloration avec le bleu de toluidine et le safranine O.

5 A l'issue de ce test histologique, un nombre de cellules immunes se sont infiltrées dans les articulations des animaux atteints d'arthrite induite au collagène et on a observé une formation de pannus, une destruction du cartilage et une infiltration osseuse. D'autre part, le degré de destruction de l'articulation et du cartilage chez les souris à qui on a administré de la rébamipide a été similaire à celui des souris normales (fig. 2).

10

(2-3) Test sérologique (mesure de l'anticorps spécifique au collagène)

15 Une analyse avec la méthode ELISA a été réalisée pour détecter l'immunoglobuline spécifique au collagène de type 2 (CII), c'est-à-dire son IgG total par un test sérologique. Le sérum de chacun des groupes du test a été dilué dans un ratio de mélange de 1:8000, et l'anticorps IgG spécifique au collagène de type 2 présent dans le sérum a été mesuré. Il résulte de ce test que l'IgG total a baissé de façon significative chez l'animal à qui on a administré de la rébamipide. (fig. 3).



Revendications

1. Une composition pharmaceutique pour prévenir ou traiter l'arthrite rhumatoïde comprenant la rébamipide en tant qu'ingrédient actif et un vecteur pharmaceutiquement acceptable.
- 5 2. La composition pharmaceutique de la revendication 1, où la composition pharmaceutique est formulée pour une administration orale.
- 10 3. La composition pharmaceutique de la revendication 2, où la composition pharmaceutique se présente sous une forme médicamenteuse solide orale, soit un comprimé ou une capsule.
- 15 4. La composition pharmaceutique de la revendication 1, où la composition pharmaceutique est formulée en une unité de dosage orale contenant entre 0,5 et 50 mg/kg de rébamipide.
5. La composition pharmaceutique de la revendication 4, où la composition pharmaceutique est formulée en une unité de dosage orale contenant entre 0,6 et 6 mg/kg de rébamipide.

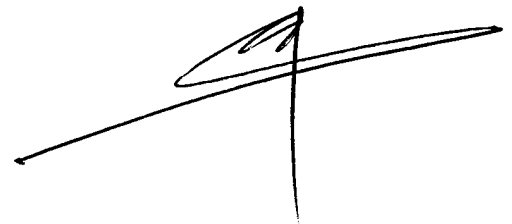


FIG. 1

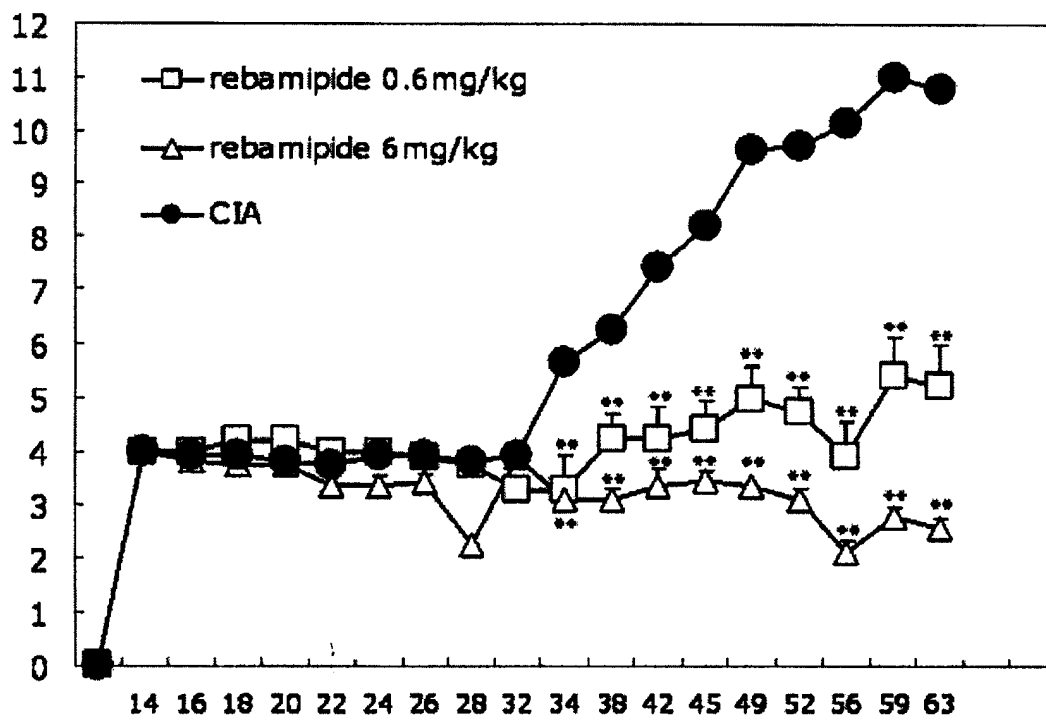


FIG. 2

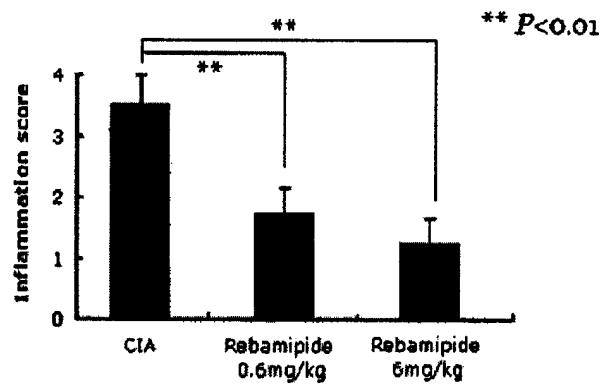
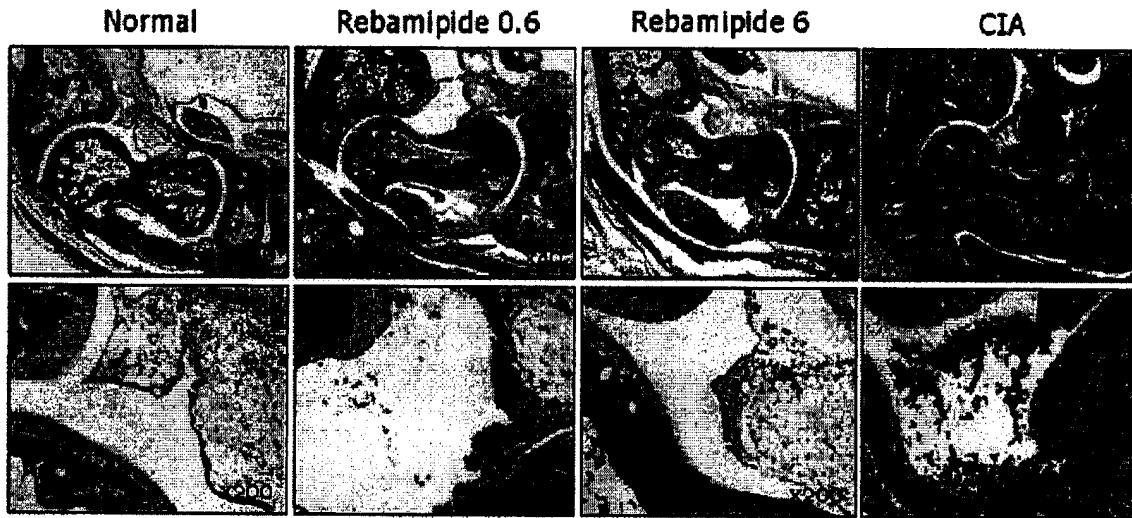
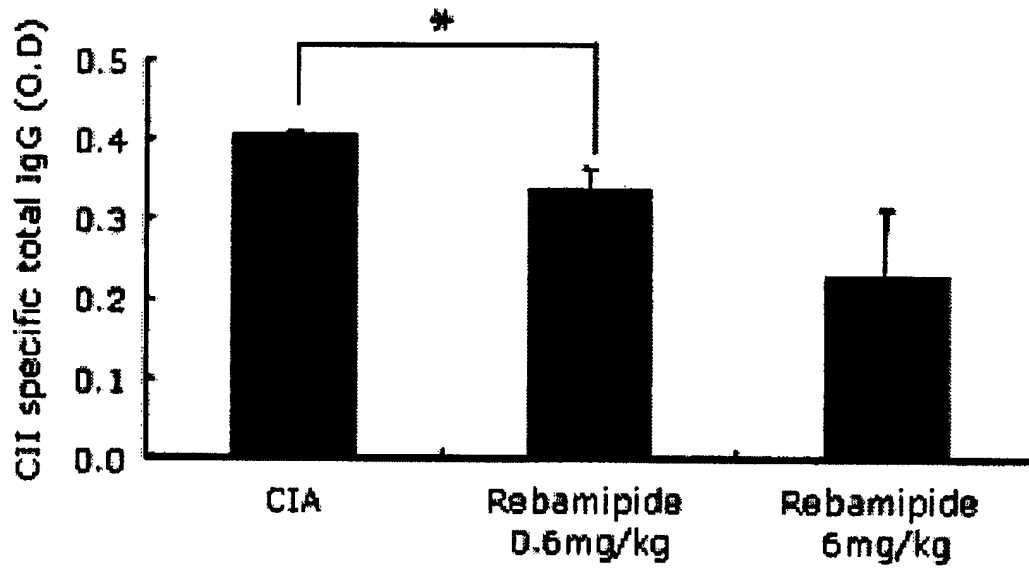


FIG. 3



A handwritten signature or scribble consisting of several overlapping lines, located in the lower right quadrant of the page.