(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
9 septembre 2011 (09.09.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/107710 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/282 (2006.01) *A61K 49/00* (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2011/050432

(22) Date de dépôt international :
2 mars 2011 (02.03.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
10 51491 2 mars 2010 (02.03.2010) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **UNIVERSITE D'AUVERGNE CLERMONT I** [FR/FR]; 49 Bd François Mitterrand, F-63000 Clermont Ferrand (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BUSSEROLLES, Jérôme** [FR/FR]; 22, rue de l'Eglise, F-03800 Saulzet (FR). **ALLOUI, Abdelkrim** [FR/FR]; 141, avenue Léon Blum, F-63000 Clermont Ferrand (FR). **LAZDUNSKI, Michel** [FR/FR]; 21 Avenue Colombo, F-06000 Nice (FR). **ESCHALIER, Alain** [FR/FR]; 18, rue des Vignettes, F-63400 Chamalières (FR).

(74) Mandataires : **COLOMBET, Alain** et al.; Lavoix, 3 rue Kepler, F-63100 Clermont-Ferrand (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : USE OF RILUZOLE TO TREAT OR PREVENT THE ADVERSE EFFECTS OF ANTINEOPLASTIC AGENTS

(54) Titre : UTILISATION DU RILUZOLE POUR TRAITER OU PRÉVENIR LES EFFETS INDÉSIRABLES D'AGENTS ANTI-CANCÉREUX

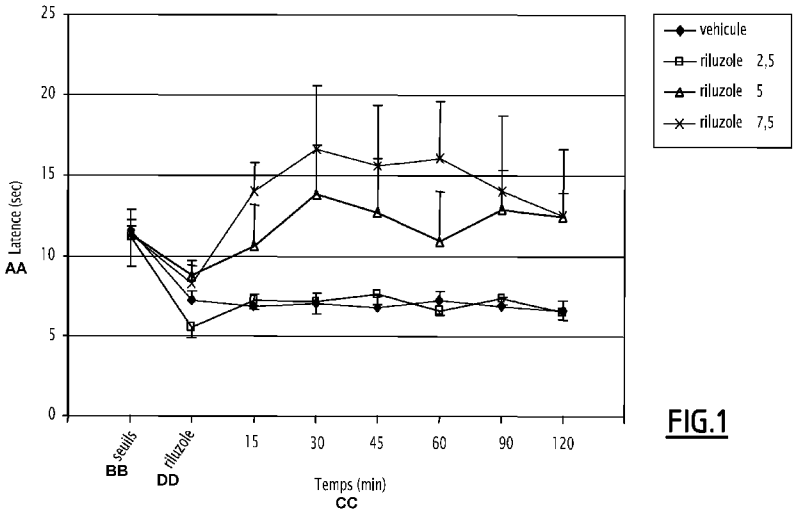


FIG.1

AA... Latency (sec)
BB... thresholds
CC... Time (min)
DD... excipient

(57) Abstract : The present invention relates to the use of riluzole for treating or preventing the adverse effects linked to the delivery of anti-neoplastic agents that have neurotoxic effects, for example such as platinum salts, taxanes and periwinkle alkaloids.

(57) Abrégé : La présente invention concerne le riluzole pour une utilisation pour traiter ou prévenir les effets indésirables liés à l'administration d'agents anticancéreux présentant des effets neurotoxiques, tels que par exemple les sels de platine, les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche.

WO 2011/107710 A1

Publiée :

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

UTILISATION DU RILUZOLE POUR TRAITER OU PREVENIR LES EFFETS INDESIRABLES D'AGENTS ANTI-CANCEREUX

La présente invention concerne le riluzole pour une utilisation pour traiter ou prévenir les effets indésirables liés à l'administration d'agents anticancéreux présentant des effets neurotoxiques, tels que par exemple les sels de platine, les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche.

Le riluzole

Le riluzole, qui est commercialisé par Aventis sous la dénomination commerciale de Rilutek®, est aujourd'hui indiqué pour prolonger la durée de vie ou retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (Miller *et al*. Neurology 2009 73:1218-26).

L'oxaliplatine

L'oxaliplatine est un agent anti-néoplasique, cytotoxique, composé d'un atome de platine complexé avec un 1,2-diaminohexane (DACH) et un groupe oxalate. Il est utilisé, entre autres, lors du traitement de cancers colorectaux. Il a récemment été employé dans le traitement du cancer colorectal en stade métastasique avancé (Baker, Rev Gastroenterol Disord. 2003 3:31-8 ; Screnci *et al.*, Br J Cancer 2000 82:966-72) et a également montré une activité dans d'autres cancers : ovaire, sein, poumon (Muggia, Semin Oncol. 2004 31:17-24; Petit *et al.*, Anticancer Drugs. 2006 17:337-43). La neurotoxicité est un effet indésirable fréquent de cette molécule et elle se présente souvent sous deux formes : aiguë et chronique.

La neurotoxicité aiguë est caractérisée par la survenue rapide d'une dysesthésie distale induite par le froid avec ou non paresthésies (Gamelin *et al.*, Semin Oncol. 2002 29:21-33 ; Lehky *et al.*, Muscle Nerve. 2004 29:387-92), et de troubles musculaires : myotonie, crampes, fasciculations musculaires prolongées affectant les jambes, les mains et les mâchoires et gênant le mouvement (Grolleau *et al.*, J Neurophysiol. 2001 85:2293-7). Environ 85% à

95% des patients traités développent ces symptômes qui commencent pendant la perfusion et persistent pendant les 24 à 48 premières heures.

L'intensité de cette neurotoxicité aiguë dépend des concentrations plasmatiques d'oxaliplatine, et il convient donc éviter les pics de concentration (Grothey, Clin Colorectal Cancer. 2005 5:S38-S46). La résolution des symptômes se fait en environ une semaine, mais ils réapparaissent lors de la perfusion suivante. Comparé aux autres agents dérivés du platine, le profil neurotoxique de l'oxaliplatine est particulier en raison de cette neurotoxicité aiguë. Chez des patients présentant de tels symptômes aigus, les études ont montré peu ou pas de dégénérescence axonale, suggérant un effet spécifique de l'oxaliplatine sur les neurones sensitifs et les neurones moteurs. L'intensité des troubles observés et particulièrement de l'hypersensibilité au froid, après les premières cures, est un marqueur de neurotoxicité.

La neurotoxicité périphérique chronique et cumulative est considérée comme l'effet indésirable dose-limitant de l'oxaliplatine et peut avoir comme conséquence l'interruption du traitement. La neurotoxicité se manifeste par des symptômes pouvant inclure une neuropathie sensorielle périphérique, une atteinte sensitive, une ataxie sensorielle, et/ou un déficit de coordination fine sensori-motrice. La neuropathie se développe progressivement chez approximativement 10 à 15% des patients après une dose cumulée de 780 à 850 mg/m2, correspondant à approximativement six cycles à la dose de 85 mg/m2 (Gamelin *et al.*, Semin Oncol. 2002 29:21-33). La neuropathie sensorielle périphérique apparaît sous forme de paresthésies et de dysesthésies distales (main, pied, orteil), avec perte de sensation. La neuropathie sensitive, l'ataxie sensorielle, et/ou le déficit de coordination fine sensori-motrice se traduit par des difficultés pour écrire, tenir des objets, *etc.* Le développement de la neuropathie sensitive est corrélé avec la dose cumulée d'oxaliplatine (Wilson *et al.*, J Clin Oncol. 2002 20:1767-74).

Des travaux sur l'animal ont abouti à la mise au point d'un modèle de neurotoxicité induite par infusion unique d'oxaliplatine avec les principaux symptômes rencontrés chez l'homme, en particulier l'hypersensibilité au froid (Ling *et al.*, Toxicology. 2007 234:176-84; Ling *et al.*, Pain. 2007 128:225-34).

Plus généralement, la neurotoxicité est un effet indésirable commun à de nombreux agents anticancéreux. Ainsi, les taxanes et la vincristine induisent une neuropathie chez l'homme (Quastoff and Hartung, J Neurol. 2002 249 :9-17; Stillman and Cata, Curr Pain Headache Rep. 2006 18:321-324; Park *et a*l., Curr Med Chem. 2008 15 :3081-3094).

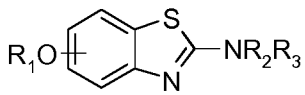
Il existe donc un besoin en composés capables de traiter ou de prévenir les effets indésirables induits par des agents anticancéreux, en particulier des agents anticancéreux présentant une neurotoxicité.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

Il a été trouvé que le riluzole permet de prévenir l'apparition d'effets indésirables liés à l'administration de l'oxaliplatine.

Plus particulièrement, les inventeurs ont évalué le potentiel du riluzole à réduire les phénomènes d'hypersensibilité au froid. Dans un modèle animal, il a été trouvé que le riluzole est capable de corriger l'hypersensibilité au froid induite par l'oxaliplatine. Cet effet important laisse attendre une action bénéfique du riluzole sur tous les symptômes sensoriels, en particulier de la neurotoxicité, observés lors de l'administration d'oxaliplatine chez l'homme.

De ce fait, un premier aspect de l'invention concerne un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- R1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C6 et un groupe halogénoalkyle en C1-C6 ;
- R2, R3, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C6,

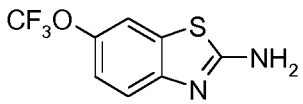
ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé, pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'un effet indésirable, en particulier de la neurotoxicité, induit par un agent anticancéreux.

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation d'un tel composé de formule (I), pour la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prévention d'un effet indésirable, en particulier de la neurotoxicité, induit par un agent anticancéreux.

R1 peut par exemple être un groupe halogénoalkyle, de préférence *per*-halogénoalkyle. Préférentiellement, R1 est un groupe perfluoroalkyle, tel que le trifluorométhyle.

R2 et/ou R3 peuvent par exemple représenter un atome d'hydrogène.

Dans un mode de réalisation particulier, le composé de formule (I) est caractérisé en ce qu'il s'agit du composé de formule (II):



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé de formule (II).

Selon la présente invention, les radicaux Alkyle représentent des radicaux hydrocarbonés saturés, en chaîne droite ou ramifiée, de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone. On peut notamment citer, lorsqu'ils sont linéaires, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, et hexyle. On peut notamment citer, lorsqu'ils sont ramifiés ou substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle, les radicaux isopropyle, tert-butyl, 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, et 1-méthylpentyle.

Les radicaux halogénoalkyles selon la présente invention désignent des radicaux alkyles tels que définis ci-dessus dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène sont substitués par un atome d'halogène (fluor, chlore, brome, iode), notamment par un atome de chlore ou de fluor. Les radicaux halogénoalkyles peuvent être des radicaux *per*-halogénoalkyle, i.e. des radicaux halogénoalkyles dans lesquels tous les atomes d'hydrogène sont substitués par un atome d'halogène, notamment des radicaux *per*-fluoroalkyles de formule C_nF_{2n+1} où n représente un nombre entier compris entre 1 et 6. Comme exemple de groupe *per*-fluoroalkyle, on peut citer notamment le trifluorométhyle.

Les effets indésirables, en particulier la neurotoxicité, peuvent être traitée à tout stade. Par « *traitement* », on entend traitement à titre curatif (visant à soulager, freiner ou stopper les effets indésirables). Par « *prévention* », on entend

traitement à titre prophylactique (visant à réduire le risque d'apparition des effets indésirables).

L'expression « *sel pharmaceutiquement acceptable* » fait référence aux sels d'addition acide relativement non toxiques, inorganiques et organiques, des composés de la présente invention. Ces sels peuvent être préparés *in situ* pendant l'isolement final et la purification des composés. En particulier, les sels d'addition acide peuvent être préparés en faisant réagir séparément le composé purifié sous sa forme épurée avec un acide organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Parmi les exemples de sels d'addition acide on trouve les sels bromhydrate, chlorhydrate, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, acétate, oxalate, valerate, oléate, palmitate, stéarate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maléate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mésylate, glucoheptanate, lactobionate, sulfamates, malonates, salicylates, propionates, méthylènebis-b-hydroxynaphtoates, acide gentisique, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, benzènesulfonates, p-toluènesulfonates, cyclohexyl sulfamates et quinateslaurylsulfonate, et analogues. (Voir par exemple S.M. Berge *et al.* « Pharmaceutical Salts » *J. Pharm. Sci*, 66 :p.1-19 (1977) qui est incorporé ici par référence).

Dans un mode de réalisation préféré, ledit composé de formule (I) est le riluzole (lequel est représenté par la formule (II) ci-dessus). Par « *riluzole* », on entend le 2-amino-6-trifluoro-méthoxy-benzothiazole, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables. Le riluzole peut par exemple être préparé selon le procédé décrit dans le brevet EP 0 050 551. L'utilisation du riluzole pour le traitement de pathologies neurodégénératives est par exemple décrit dans le brevet US 6,872,739 et la demande de brevet EP 0 558 861.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, l'agent anticancéreux est un sel de platine. Les sels de platine sont couramment utilisés lors du traitement de cancers. Cependant, les sels de platine induisent de nombreux effets indésirables, incluant la neurotoxicité, la myélosuppression, la néphrotoxicité, l'ototoxicité, des nausées et des vomissements.

Dans le cadre de la présente invention, l'effet indésirable correspond préférentiellement à la neurotoxicité, laquelle se manifeste notamment par une hypersensibilité au froid et/ou des troubles musculaires. Toutefois, l'effet indésirable peut correspondre à un autre effet indésirable, tel que la myélosuppression, la néphrotoxicité, l'ototoxicité, des nausées ou des vomissements. L'homme du métier pourra se reporter à S. Wolf et al., European Journal of Cancer 2008, 44 : 1507-1515.

Dans un mode de réalisation, l'effet indésirable est l'hypersensibilité au froid.

Les sels de platine utilisés lors de traitement de cancers incluent notamment l'oxaliplatine (commercialisé sous le nom d'Eloxatine©), le cisplatine (CDDP, commercialisé sous le nom de Cisplatyl©) et le carboplatine (CDCP, commercialisé sous le nom de Paraplatine©). L'oxaliplatine, le cisplatine et le carboplatine sont donc des sels de platine préférés selon l'invention. De manière particulièrement préférée, le sel de platine est l'oxaliplatine.

L'oxaliplatine est notamment utilisé lors du traitement de cancers du colon, de cancers colorectaux, de cancers de l'ovaire et de cancers de l'estomac. Son association avec le 5-fluoro-uracile et l'acide folinique s'appelle le protocole FOLFOX. Par rapport aux autres sels de platine, ce médicament est peu hématotoxique et n'a pas de toxicité rénale. En revanche, il présente une forte neurotoxicité. Il est responsable de neuropathies sensitives particulières, exagérées par le froid, et dont la sévérité augmente avec la dose cumulée.

Le cisplatine est la base de nombreux protocoles de chimiothérapie, et est notamment utilisé pour le traitement des cancers du testicule, de cancers de la prostate, de cancers du col de l'utérus, de cancers de l'ovaire, de cancers de l'endomètre, de cancers du poumon, de cancers de la vessie, de cancers des voies aérodigestives, de sarcomes et de neuroblastomes. Ses toxicités principales sont rénales (néphrotoxicité tubulaire) et neurologiques (neurotoxicité).

Découvert en 1975, le carboplatine possède deux groupes carboxylates à la place des deux atomes de chlore pour le cisplatine. Il est utilisé pour le traitement de cancers du testicule, de cancers de l'ovaire, de cancers des voies aérodigestives et de cancers du poumon. Par rapport au cisplatine, il a une

moindre toxicité rénale et neurologique. En revanche, il existe un risque plus marqué de saignements.

L'invention porte également sur un composé de formule (I), en particulier le riluzole, pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'un effet indésirable, en particulier de la neurotoxicité, induit par un agent anticancéreux autre qu'un sel de platine. En effet, la plupart des agents anticancéreux présentent des effets indésirables, et notamment une neurotoxicité. Les inventeurs ayant démontrés qu'un composé de formule (I) convient au traitement et/ou à la prévention de la neurotoxicité induite par l'oxaliplatine, il est possible d'en déduire que le composé de formule (I) convient également au traitement et/ou à la prévention de la neurotoxicité induite par d'autres agents anticancéreux.

Dans un mode de réalisation, l'effet indésirable est l'hypersensibilité au froid.

Par « *agent anticancéreux* », on entend ici tout principe actif utilisé pour le traitement du cancer. Les agents anticancéreux incluent notamment les agents alkylants, les antimétabolites, les agents intercalants, les poisons du fuseau mitotique, les antibiotiques antitumoraux et les modificateurs de la structure tertiaire de l'ADN tel que les inhibiteurs de topoisomérases.

De manière préférée, l'agent anticancéreux selon l'invention est un agent anticancéreux qui induit une neurotoxicité en tant qu'effet indésirable. C'est notamment le cas des poisons du fuseau mitotique, comme les vinca-alcaloïdes et les taxanes.

Par « *vinca-alcaloïde* » ou « *alcaloïde de la pervenche* », on entend ici un alcaloïde pouvant être extrait de la pervenche (*Vinca rosea* et *Catharanthus roseus*, par exemple) ou un alcaloïde dérivé de celui-ci. Les vinca-alcaloïdes incluent la vincristine, la vinblastine, la vindésine et la vinorelbine.

Par « *taxane* », on entend ici un terpène pouvant être extrait d'un if (*Taxus*) ou un terpène dérivé de celui-ci. Les taxanes incluent le paclitaxel (commercialisé sous le nom de Taxol©) et le docétaxel (commercialisé sous le nom de Taxotère©).

C'est aussi le cas des sels de platine, comme mentionné *supra*.

Dans le cadre de la présente invention, le composé de formule (I), plus particulièrement le riluzole, est préférentiellement utilisé en combinaison avec l'agent-anticancéreux dont il prévient les effets indésirables. L'administration du composé de formule (I) et de l'agent anticancéreux peut être simultanée ou séquentielle.

L'agent anticancéreux peut être présent au sein de la même composition pharmaceutique que le composé de formule (I). L'invention concerne donc une composition pharmaceutique contenant un véhicule pharmaceutiquement acceptable et, en tant que principes actifs, un composé de formule (I), plus particulièrement le riluzole, ainsi qu'un agent anticancéreux, plus particulièrement un sel de platine. Suivant un mode de réalisation, la composition pharmaceutique comprend le riluzole et un sel de platine. Suivant un autre mode de réalisation, la composition pharmaceutique comprend le riluzole et l'oxaliplatine.

Alternativement, l'agent anticancéreux peut être présent dans une composition pharmaceutique séparée de celle contenant le composé de formule (I). L'invention concerne donc une combinaison (kit) contenant (i) une première composition pharmaceutique contenant un véhicule pharmaceutiquement acceptable et un composé de formule (I) ; et (ii) une seconde composition pharmaceutique contenant un véhicule pharmaceutiquement acceptable et un agent anticancéreux. Un kit selon l'invention peut éventuellement comprendre des instructions concernant le mode d'administration de la première et de la seconde composition pharmaceutique pour le traitement et la prévention d'un cancer. L'utilisation (administration) de la première et de la seconde composition pharmaceutique d'une telle combinaison (kit) peut être simultanée ou séquentielle. Suivant un mode de réalisation, la première composition pharmaceutique comprend le riluzole et la deuxième composition pharmaceutique comprend un sel de platine. Suivant un autre mode de réalisation, la première composition pharmaceutique comprend le riluzole et la deuxième composition pharmaceutique comprend l'oxaliplatine.

Par « *véhicule pharmaceutiquement acceptable* », on entend tout solvant, milieu de dispersion, agent retardant l'absorption, *etc.*, qui ne produit pas de réaction secondaire, par exemple allergique, chez l'humain ou l'animal. Les véhicules pharmaceutiquement acceptables sont bien connus de l'homme de l'art, et incluent ceux décrits dans « Remington's Pharmaceutical Sciences » (Mack Publishing Company, Easton, USA, 1985). Le véhicule pharmaceutiquement acceptable est notamment choisi en fonction de la voie d'administration, qui peut par exemple être orale, sous-linguale, nasale, buccale, rectale, parentérale (i.e. intraveineuse, sous-cutanée, intradermique ou intramusculaire). La voie d'administration est de préférence orale ou parentérale. La dose dépend de facteurs tels que le principe actif considéré, le mode d'administration, l'indication thérapeutique, l'âge, le poids et l'état du patient.

De manière avantageuse, les compositions pharmaceutiques selon l'invention et les combinaisons (kits) selon l'invention selon l'invention sont utilisés pour le traitement ou la prévention d'un cancer. Le cancer peut être choisi parmi un cancer du testicule, un cancer de la thyroïde, un cancer de l'ovaire, un cancer du col de l'utérus et/ou de l'endomètre, un cancer du sein, un cancer de l'œsophage, un cancer de la vessie, un cancer de la sphère oto-rhino-laryngologée (ORL), un cancer du poumon, un cancer de l'estomac, un cancer de la prostate, un cancer du poumon, un sarcome, un neuroblastome, un cancer colorectal, un cancer rectal et un cancer du colon.

Dans un mode de réalisation particulièrement préféré, les compositions pharmaceutiques selon l'invention et les combinaisons (kits) selon l'invention contiennent de l'oxaliplatine en tant que sel de platine, du riluzole en tant que composé de formule (I), et sont utilisés pour le traitement ou la prévention d'un cancer colorectal. Dans de telles compositions pharmaceutiques et combinaisons (kits) selon l'invention, le riluzole permet de traiter ou de prévenir les effets indésirables, en particulier la neurotoxicité induite par l'agent anti-néoplasique qu'est l'oxaliplatine.

L'invention concerne également une méthode de traitement ou de prévention d'un effet indésirable induit par un agent anticancéreux, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I), plus particulièrement du riluzole, à un individu. Cet individu peut être

un individu qui a été traité par l'agent anticancéreux, qui est en cours de traitement par l'agent anticancéreux ou qui va être traité par l'agent anticancéreux. Les différentes caractéristiques développées ci-dessus s'appliquent à cette méthode. Ainsi, l'agent anticancéreux peut être un sel de platine, notamment l'oxaliplatine. Ainsi également, l'effet indésirable peut être la neurotoxicité, par exemple l'hypersensibilité au froid. L'individu est de préférence un mammifère, plus particulièrement un humain. La dose thérapeutique efficace peut facilement être déterminée par l'homme du métier.

L'invention concerne également une méthode de traitement ou de prévention d'un cancer, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I), plus particulièrement du riluzole, en combinaison avec un agent anticancéreux, plus particulièrement un sel de platine, notamment l'oxaliplatine, à un individu en ayant besoin. Suivant une caractéristique de l'invention, la méthode est une méthode de traitement ou de prévention d'un cancer, combinée à une méthode de traitement ou de prévention d'un effet indésirable lié à l'agent anticancéreux utilisé. Par combinaison avec un agent anticancéreux, il faut comprendre que l'individu peut être un individu qui a été traité par l'agent anticancéreux, qui est en cours de traitement par l'agent anticancéreux ou qui va être traité par l'agent anticancéreux. L'individu est de préférence un mammifère, plus particulièrement un humain. La dose thérapeutique efficace peut facilement être déterminée par l'homme du métier. Les différentes caractéristiques développées ci-dessus s'appliquent à cette méthode. Ainsi, l'agent anticancéreux peut être un sel de platine, notamment l'oxaliplatine. Ainsi également, l'effet indésirable peut être la neurotoxicité, par exemple l'hypersensibilité au froid.

Enfin, un autre aspect de l'invention concerne une méthode de criblage pour l'identification d'un composé convenant au traitement ou à la prévention d'un effet indésirable induit par un agent anticancéreux, ladite méthode comprenant les étapes suivantes :

a) administrer un agent anticancéreux à un animal modèle non humain ;

b) administrer un agent anticancéreux et un analogue de synthèse du riluzole à un animal modèle non humain;

c) mesurer un effet indésirable induit par le sel de platine à l'étape (a) et (b) ;

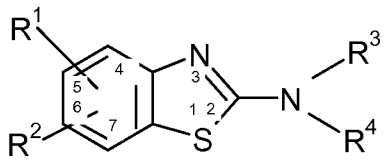
d) comparer l'effet indésirable mesuré en présence et en l'absence dudit analogue de synthèse du riluzole; et, optionnellement,

e) sacrifier les animaux ayant été utilisés lors des étapes (a) et (b)

où la mesure d'un effet indésirable significativement plus faible en présence dudit analogue de synthèse du riluzole, comparativement à celui mesuré en l'absence dudit analogue de synthèse du riluzole, indique que ledit analogue de synthèse du riluzole convient au traitement ou à la prévention d'un effet indésirable induit par un agent anticancéreux.

Par « *analogue de synthèse du riluzole* », on entend un composé chimique dérivé du riluzole. Par dérivé du riluzole, on entend notamment un composé comprenant le squelette benzothiazolique plus ou moins substitué. De tels analogues incluent mais ne sont pas limités aux composés de formule (I).

Ainsi, les composés définis dans EP 0 282 971 sont considérés ici comme des analogues de synthèse, de sorte que l'analogue de synthèse est un composé qui répond à la formule (III) suivante :



dans laquelle :

R^1 et R^2, qui peuvent être identiques ou différents l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical C_1-C_6-alkyl-C_6-C_{10}-aryle, un radical C_1-C_6-alkényle, phényle, un groupe CF_3, hydroxy, un radical C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkylthio, C_1-C_6-alkylsulfonyle, CF_3O en position 6, un atome d'halogène, un groupe nitro, carboxy, un radical C_1-C_6-alkoxy-carbonyle, un groupe NR^5R^6CO, NR^5R^6, R^5CONR^5, CN, $CR^5R^6SO_2$;

dans lesquels :

R^5 et R^6, qui peuvent être identiques ou différents l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un radical C_1-C_6-alkyle, ou un radical C_6-C_{10}-aryle ;

R^1 et R^2 peuvent former ensemble un cycle carbocyclique ou méthylènedioxy ;

R^3 représente un atome d'hydrogène ;

R^4 représente un atome d'hydrogène, un radical C_1-C_6-alkyle, un radical C_1-C_6-alkyle substitué par un groupe hétérocyclique ou un groupe hétérocyclique substitué, un groupe méthylcycloalkyle dont la partie cycloalkyle contient jusqu'à 6 atomes de carbone ; un groupe benzyle, phénétyle, phényle, phényle substitué, un radical C_1-C_6-alkyle ; propargyle ;

à condition que R^1, R^2 et R^3 doivent représenter des atomes d'hydrogène lorsque R^4 n'est pas un atome d'hydrogène.

Le composé III est un dérivé sélectionné dans le groupe consistant en :

2-amino-6-méthylbenzothiazole,
2-amino-6-trifluorométhoxybenzothiazole,
2-amino-6-trifluorométhylbenzothiazole,
2-aminobenzothiazole,
2-amino-4-méthylbenzothiazole,
2-amino-6-éthoxybenzothiazole,
2-amino-6-nitrobenzothiazole,
2-amino-5-méthoxybenzothiazole,
2-amino-6-méthylsulfonylbenzothiazole,
2-amino-4,6-diméthylbenzothiazole,
éthylaminobenzothiazole,
2-benzylaminobenzothiazole.
2-amino-4-trifluorométhylbenzothiazole,
2-amino-5-trifluorométhylbenzothiazole,
2-amino-6—bromobenzothiazole,
2-amino-6-chlorobenzothiazole,
2-amino-4-chlorobenzothiazole,
2-amino-6-fluorobenzothiazole,
2-amino-5-méthoxybenzothiazole,
2-amino-4,6-difluorobenzothiazole,

2-amino-6-méthylthiobenzothiazole,

2-amino-naphto[1,2-d]thiazole, et

2-[[2-(1-méthyl-2-pyrrolidinyl)éthyl]amino]-benzothiazole.

L'effet indésirable mesuré dans la cadre de la méthode de criblage selon l'invention peut par exemple correspondre à la neurotoxicité, la myélosuppression, la néphrotoxicité, l'ototoxicité, la nausée ou les vomissements induits par un sel de platine. Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, l'effet indésirable est la neurotoxicité. Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, l'effet indésirable est l'hypersensibilité au froid.

La neurotoxicité induite par un sel de platine peut par exemple être mesurée comme décrit dans l'exemple 2, en mesurant l'effet du composé de formule (I) sur l'hypersensibilité au froid induite par un sel de platine chez un rat comme animal modèle. Des animaux modèles permettant de mesurer la neurotoxicité induite par un taxane ou par la vincristine sont connus dans l'art, et peuvent également être utilisés (Authier *et al.*, Brain Res. 2000 291 :73-76 ; Authier *et al.,* Neurotherapeutics. 2009 6 :620-629 ; Authier *et al.*, Neurotoxicology. 2003 24 :797-805).

Les exemples et figures suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

DESCRIPTION DES FIGURES

Les figures 1 et 2 montrent que le riluzole est capable de corriger l'hypersensibilité au froid induite par injection d'oxaliplatine.

EXEMPLES

EXEMPLE 1 : Protocoles

1.1. Animaux

Des rats mâles Sprague-Dawley (Charles River Lab, France), pesant de 175 à 200 grammes, ont été placés en cage avec nourriture et eau *ad libitum,* en environnement thermo régulé à 22℃ avec un cycle jour/nuit de 12h/12h. Les expérimentations ont été réalisées en aveugle dans une pièce calme par le

même expérimentateur en prenant soin de respecter les exigences réglementaires sur l'expérimentation animale.

1.2. Molécules

Les molécules suivantes ont été utilisées : riluzole (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) et oxaliplatine (Debiopharm, Lausanne, Suisse). Le riluzole a été préparé dans du NaCl (0.9%). L'oxaliplatine a été dilué dans une solution de glucose (5%).

1.3. Modèle de neurotoxicité chimio-induite par l'oxaliplatine chez le rat

Chaque rat reçoit par voie intra péritonéale (IP) soit une dose d'oxaliplatine, soit une injection contrôle de glucose 5%. Le test comportemental, l'immersion de la queue du rat dans l'eau à 10°C, est réalisé avant et 72 heures après l'injection de l'oxaliplatine ou du véhicule. Puis le riluzole, aux doses de 2.5, 5 ou 7.5 mg/kg, ou son véhicule, est administré en sous-cutané et les animaux sont à nouveaux testés selon la cinétique suivante : à 15, 30, 45, 60, 90, et 120 minutes après l'injection de riluzole ou de véhicule.

1.4. Test d'immersion de la queue du rat dans l'eau à 10°C

Ce test d'immersion à basse température permet de mesurer l'hypersensibilité au froid chez les animaux. La queue des rats est immergée au tiers dans un bain marie thermostaté à 10°C jusqu'au retrait de celle-ci ou jusqu'au « cut-off » fixé à 30 secondes (Necker and Hellon. 1978 Pain. 4:231-242).

1.5. Analyses statistiques

Les données expérimentales ont été analysées en utilisant le logiciel Sigma STAT, version 3.0 pour Windows (STAT32 Software Inc., San Diego, CA). La cinétique des délais de réaction à la stimulation thermique a été analysée à l'aide d'une analyse de variance à deux facteurs suivie d'un test de multiple comparaison pour étudier l'évolution dans le temps. Les scores des lots traités au riluzole et des lots témoins ont été comparés par un test t de student. Le seuil de significativité est $P<0,05$.

EXEMPLE 2 : Effet du riluzole sur la sensibilité au froid chez le rat souffrant de neurotoxicité induite par l'oxaliplatine

Les effets de trois doses de riluzole (2.5, 5 et 7.5 mg/kg) injecté par voie intra péritonéale ont été testés à l'aide du test thermique d'immersion de la queue dans l'eau à 10°C, avant et 72 heures après injection de l'oxaliplatine. L'oxaliplatine diminue le seuil de sensibilité au froid (10°C) (Figure 1). Le rat non traité enlève sa queue au bout de 12 secondes environ, alors que le rat traité par l'oxaliplatine l'enlève au bout de 7 secondes et cet effet persiste pendant tout le temps de l'expérience.

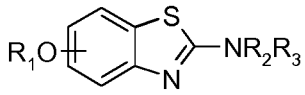
La Figure 1 montre clairement que les délais de réaction du rat traité à l'oxaliplatine sont considérablement augmentés après injection de riluzole dès la dose de 5 mg/kg. Les animaux oxaliplatine traités par le riluzole ont même un délai de réaction au froid supérieur (moins de sensibilité) à celui observé avant injection d'oxaliplatine. L'analyse statistique des données a fait apparaître des différences significatives aux doses de 5 mg/kg ($p < 0.05$) et 7.5mg/kg ($p < 0.001$) (Fig. 1, Fig. 2)

EXEMPLE 3 : Conclusion

Le potentiel du riluzole à réduire les phénomènes d'hypersensibilité au froid a été évalué. Dans un modèle animal, le rat, le riluzole a corrigé l'hypersensibilité au froid induite par l'oxaliplatine. Cet effet important suggère que le riluzole pourrait avoir une action bénéfique sur tous les symptômes sensoriels observés lors de la neurotoxicité associée au traitement de pathologies humaines par l'oxaliplatine.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- R1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C6, et un halogénoalkyle en C1-C6 ;
- R2, R3, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle en C1-C6 ;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé, pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'un effet indésirable induit par un agent anticancéreux.

2. Composé selon la revendication 1, où l'effet indésirable induit par l'agent anticancéreux est la neurotoxicité.

3. Composé selon la revendication 2, où l'effet indésirable induit par l'agent anticancéreux est l'hypersensibilité au froid.

4. Composé selon la revendication 1, 2 ou 3, où ledit agent anticancéreux est un sel de platine, un taxane ou un vinca-alcaloïde.

5. Composé selon la revendication 4, où ledit agent anticancéreux est l'oxaliplatine, le cisplatine ou le carboplatine.

6. Composé selon la revendication 5, où ledit agent anticancéreux est l'oxaliplatine.

7. Composé selon la revendication 4, où ledit agent anticancéreux est la vincristine, la vindésine ou la vinorelbine.

8. Composé selon la revendication 4, où ledit agent anticancéreux est le paclitaxel ou le docétaxel.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, où ledit composé de formule (I) est le riluzole.

10. Composition pharmaceutique contenant un véhicule pharmaceutiquement acceptable, l'oxaliplatine et un composé de formule (I) de la revendication 1.

11. Composition selon la revendication 10, dans laquelle le composé de formule (I) comprend le riluzole.

12. Un kit contenant :

- une première composition pharmaceutique contenant un véhicule pharmaceutiquement acceptable et un composé de formule (I) selon la revendication 1 ; et
- une seconde composition pharmaceutique contenant un véhicule pharmaceutiquement acceptable et l'oxaliplatine,

pour une utilisation simultanée ou séquentielle de la première et de la seconde composition pharmaceutique dans le traitement ou la prévention d'un cancer.

13. Kit selon la revendication 12, dans lequel le composé de formule (I) comprend le riluzole.

14. Méthode de traitement ou de prévention d'un effet indésirable induit par un agent anticancéreux, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) de la revendication 1, à un individu, cet individu étant un individu qui a été traité par l'agent anticancéreux, qui est en cours de traitement par l'agent anticancéreux ou qui va être traité par l'agent anticancéreux.

15. Méthode de traitement ou de prévention d'un cancer, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) de la revendication 1, en combinaison avec un agent anticancéreux.

14. Méthode de criblage pour l'identification d'un composé convenant au traitement ou à la prévention d'un effet indésirable induit par un sel de platine, ladite méthode comprenant les étapes suivantes :

a) administrer un agent anticancéreux à un animal modèle non humain ;
b) administrer un agent anticancéreux et un analogue de synthèse du riluzole comportant un squelette benzothiazolique à un animal modèle non humain;
c) mesurer un effet indésirable induit par l'agent anticancéreux chez l'animal modèle de l'étape (a) et de l'étape (b) ;
d) comparer l'effet indésirable mesuré chez l'animal modèle de l'étape (a) à celui mesuré chez l'animal modèle de l'étape (b); et
e) sacrifier les animaux ayant été utilisés lors des étapes (a) et (b) ;

où la mesure d'un effet indésirable significativement plus faible en présence dudit analogue de synthèse du riluzole, comparativement à celui mesuré en l'absence dudit analogue de synthèse du riluzole, indique que ledit analogue de synthèse du riluzole convient au traitement ou à la prévention d'un effet indésirable induit par l'agent anticancéreux.

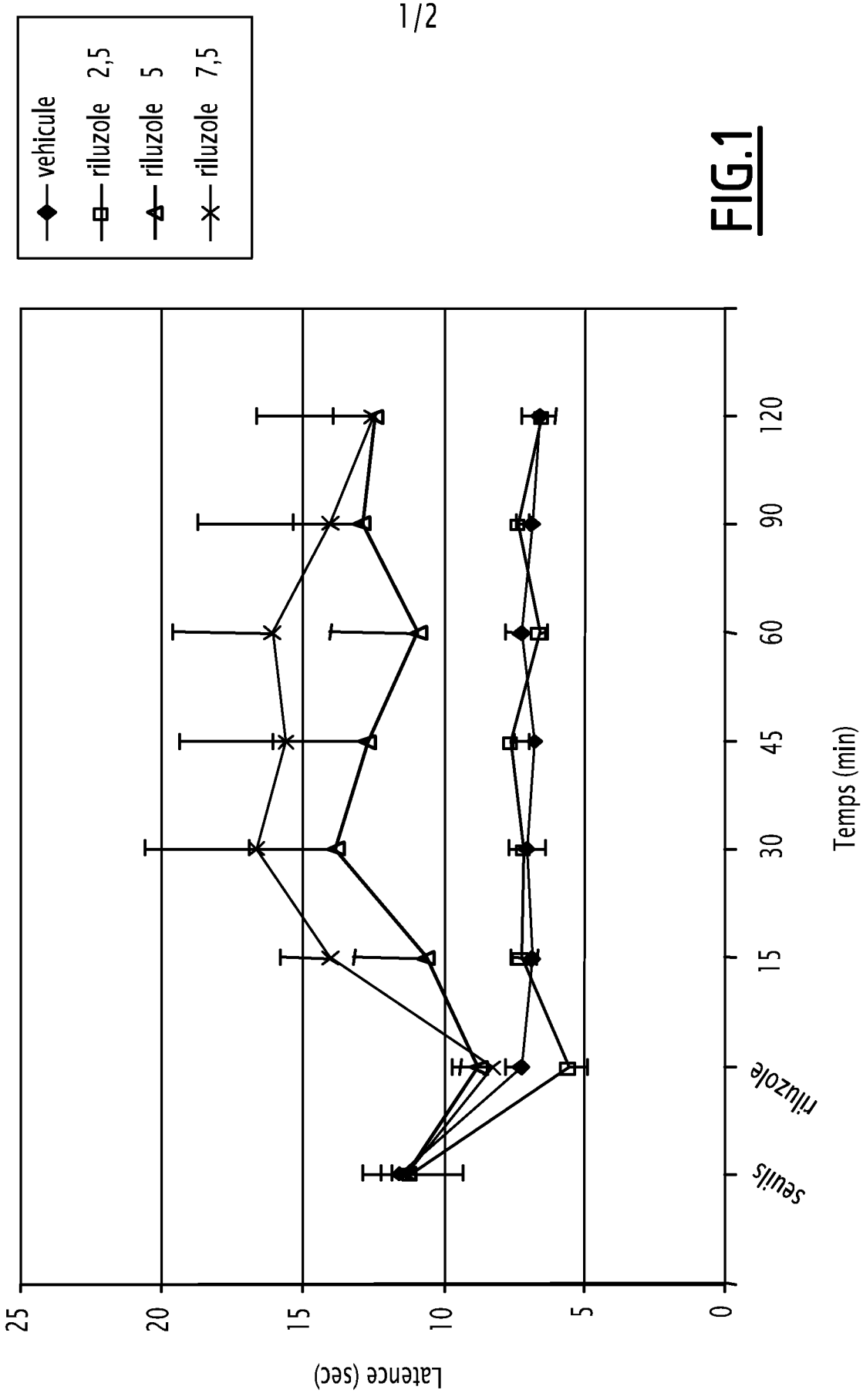
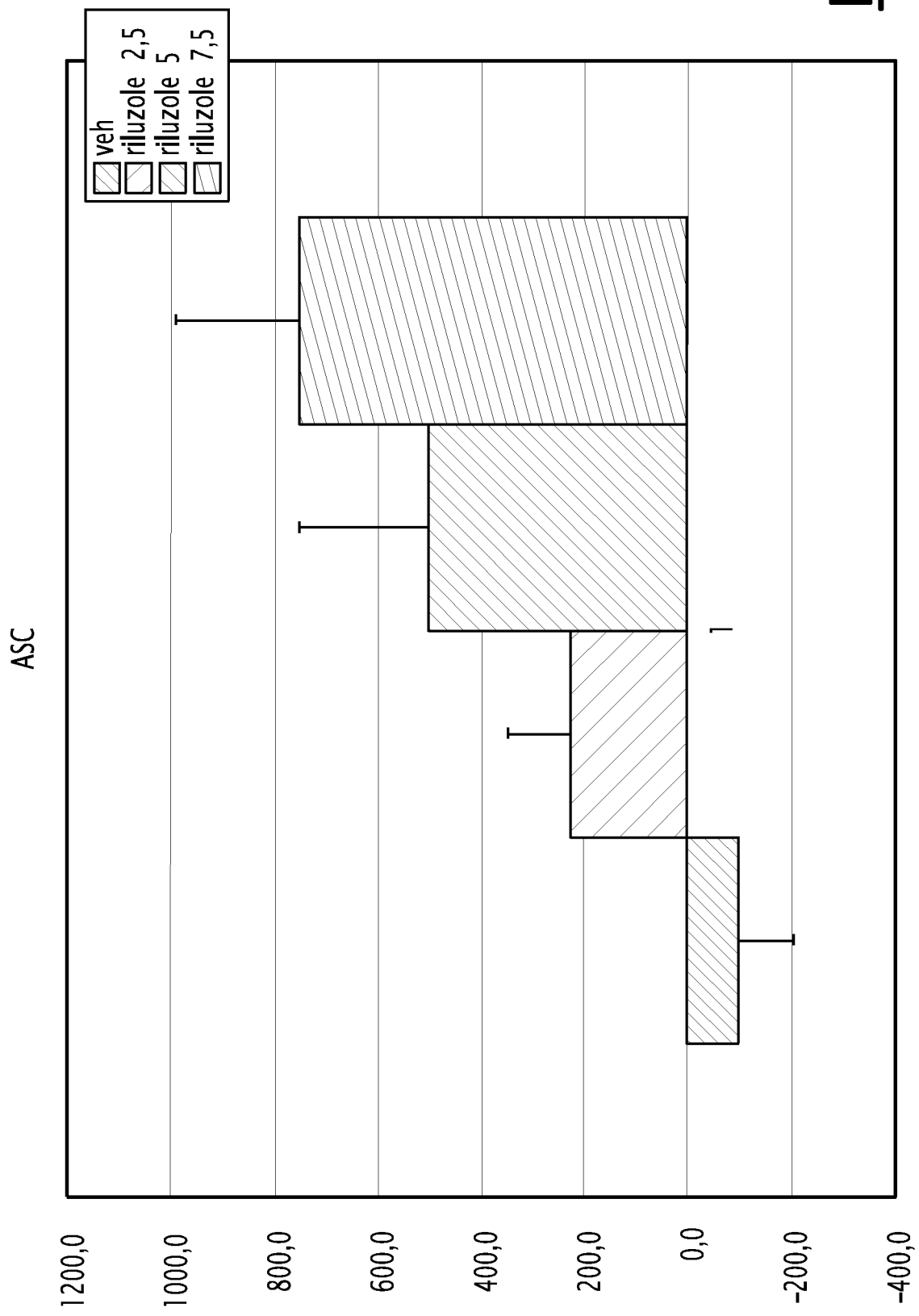

vehicule
riluzole 2,5
riluzole 5
riluzole 7,5
Latence (sec)
0
5
10
15
20
25
seuils
riluzole
15
30
45
60
90
120
Temps (min)

FIG.1

FIG.2


veh
riluzole 2,5
riluzole 5
riluzole 7,5
ASC
1200,0
1000,0
800,0
600,0
400,0
200,0
0,0
-200,0
-400,0
1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2011/050432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/282 A61K31/428 A61K45/06 A61K49/00 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/124333 A1 (GOYDOS JAMES S [US] ET AL) 29 May 2008 (2008-05-29)	15
Y	examples 5-7 claims 1, 3-5 paragraph [0049]	10-13,15
X	US 2006/188445 A1 (OU HENRY C [US] ET AL) 24 August 2006 (2006-08-24) figure 2; examples 1-2	16
Y	WO 2006/099739 A1 (UNIV RAMOT [IL]; ALLON THERAPEUTICS INC [CA]; GOZES ILLANA [IL]; MILLE) 28 September 2006 (2006-09-28) figures 1-9; examples 1-4	1,2,4-9, 14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 May 2011	25/05/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Herdemann, Matthias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2011/050432

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/66121 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 9 November 2000 (2000-11-09) page 3, paragraph 3 page 4, paragraph 2-3 claim 1	1,2,4-9, 14
Y	TODD RYAN C ET AL: "Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds.", METALLOMICS : INTEGRATED BIOMETAL SCIENCE 2009 LNKD- PUBMED:20046924, vol. 1, no. 4, 2009, pages 280-291, XP002636711, ISSN: 1756-591X page 280, left-hand column, paragraph 1; figure 1	10-13,15
X	WO 2009/028605 A1 (UNIV KYUSHU NAT UNIV CORP [JP]; NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO [JP]; OI) 5 March 2009 (2009-03-05)	16
Y	paragraph [0004] paragraphs [0041] - [0046] -& EP 2 191 836 A1 (UNIV KYUSHU NAT UNIV CORP [JP]; NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO [JP]) 2 June 2010 (2010-06-02)	1-9,14
Y	LEFEBVRE C ET AL: "Effects of pretreatment with anti-convulsant agents on the development of nerve injury-induced mechanical and cold hypersensitivity", ABSTRACTS OF THE ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, WASHINGTON, DC, US, vol. 26, no. 1-2, 1 January 2000 (2000-01-01), page 1216, XP008136024, ISSN: 0190-5295 the whole document	1-9,14
Y	US 5 624 945 A (BOUSSEAU ANNE [FR] ET AL) 29 April 1997 (1997-04-29) claims 1-5	1,2,4-9, 14
A	WO 00/28992 A1 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; DIB MICHEL [FR]) 25 May 2000 (2000-05-25) claims 1-6	1-16

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2011/050432

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HERNAANDEZ J ET AL: "THE MODULATION OF PROSTATE CANCER RISK WITH alpha-TOCOPHEROL: A PILOT RANDOMIZED, CONTROLLED CLINICAL TRIAL", JOURNAL OF UROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, BALTIMORE, MD, US LNKD-DOI:10.1097/01.JU.0000165151.08560.6A, vol. 174, no. 2, 1 August 2005 (2005-08-01), pages 519-522, XP025378144, ISSN: 0022-5347 [retrieved on 2005-08-01] abstract	6,7
A	US 2002/151465 A1 (MESSING ROBERT O [US] ET AL) 17 October 2002 (2002-10-17) example 7	1-16
A	US 4 536 386 A (KEENAN ROBERT E [US]) 20 August 1985 (1985-08-20) examples 1-7	1-16
A	AUTHIER NICOLAS ET AL: "Assessment of allodynia and hyperalgesia after cisplatin administration to rats", NEUROSCIENCE LETTERS, vol. 291, no. 2, 15 September 2000 (2000-09-15), pages 73-76, XP002599724, ISSN: 0304-3940 abstract	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2011/050432

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008124333 A1	29-05-2008	NONE	
US 2006188445 A1	24-08-2006	US 2009023751 A1	22-01-2009
WO 2006099739 A1	28-09-2006	AU 2006227528 A1	28-09-2006
		CA 2602893 A1	28-09-2006
		EP 1885389 A1	13-02-2008
		JP 2008535805 T	04-09-2008
		US 2009137469 A1	28-05-2009
		US 2006247168 A1	02-11-2006
WO 0066121 A1	09-11-2000	AU 4424500 A	17-11-2000
		CA 2372077 A1	09-11-2000
		EP 1173175 A1	23-01-2002
		JP 2002543131 T	17-12-2002
		US 6239156 B1	29-05-2001
WO 2009028605 A1	05-03-2009	AU 2008292407 A1	05-03-2009
		CA 2698129 A1	05-03-2009
		CN 101790377 A	28-07-2010
		EP 2191836 A1	02-06-2010
		KR 20100057535 A	31-05-2010
EP 2191836 A1	02-06-2010	AU 2008292407 A1	05-03-2009
		CA 2698129 A1	05-03-2009
		CN 101790377 A	28-07-2010
		WO 2009028605 A1	05-03-2009
		KR 20100057535 A	31-05-2010
US 5624945 A	29-04-1997	NONE	
WO 0028992 A1	25-05-2000	AT 295168 T	15-05-2005
		AU 776242 B2	02-09-2004
		AU 1165500 A	05-06-2000
		BR 9915292 A	07-08-2001
		CA 2350671 A1	25-05-2000
		CN 1326348 A	12-12-2001
		CZ 20011561 A3	15-08-2001
		DE 69925301 D1	16-06-2005
		DE 69925301 T2	26-01-2006
		DK 1128829 T3	29-08-2005
		EP 1128829 A1	05-09-2001
		ES 2239858 T3	01-10-2005
		FR 2785808 A1	19-05-2000
		HK 1041220 A1	22-07-2005
		JP 2002529506 T	10-09-2002
WO 0028992 A1		NO 20012308 A	10-05-2001
		PT 1128829 E	29-07-2005
		TR 200101346 T2	21-05-2002
		US 2002019426 A1	14-02-2002
		ZA 200103810 A	12-08-2002
US 2002151465 A1	17-10-2002	US 6376467 B1	23-04-2002
		US 2004067886 A1	08-04-2004
US 4536386 A	20-08-1985	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2011/050432

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61K31/282 A61K31/428 A61K45/06 A61K49/00 A61P25/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2008/124333 A1 (GOYDOS JAMES S [US] ET AL) 29 mai 2008 (2008-05-29)	15
Y	exemples 5-7 revendications 1, 3-5 alinéa [0049]	10-13,15

X	US 2006/188445 A1 (OU HENRY C [US] ET AL) 24 août 2006 (2006-08-24) figure 2; exemples 1-2	16

Y	WO 2006/099739 A1 (UNIV RAMOT [IL]; ALLON THERAPEUTICS INC [CA]; GOZES ILLANA [IL]; MILLE) 28 septembre 2006 (2006-09-28) figures 1-9; exemples 1-4	1,2,4-9, 14

	-/--	

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
13 mai 2011	25/05/2011

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Herdemann, Matthias

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2011/050432

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 00/66121 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 9 novembre 2000 (2000-11-09) page 3, alinéa 3 page 4, alinéa 2-3 revendication 1	1,2,4-9, 14
Y	TODD RYAN C ET AL: "Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds.", METALLOMICS : INTEGRATED BIOMETAL SCIENCE 2009 LNKD- PUBMED:20046924, vol. 1, no. 4, 2009, pages 280-291, XP002636711, ISSN: 1756-591X page 280, colonne de gauche, alinéa 1; figure 1	10-13,15
X	WO 2009/028605 A1 (UNIV KYUSHU NAT UNIV CORP [JP]; NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO [JP]; OI) 5 mars 2009 (2009-03-05)	16
Y	alinéa [0004] alinéas [0041] - [0046] -& EP 2 191 836 A1 (UNIV KYUSHU NAT UNIV CORP [JP]; NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO [JP]) 2 juin 2010 (2010-06-02)	1-9,14
Y	LEFEBVRE C ET AL: "Effects of pretreatment with anti-convulsant agents on the development of nerve injury-induced mechanical and cold hypersensitivity", ABSTRACTS OF THE ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, WASHINGTON, DC, US, vol. 26, no. 1-2, 1 janvier 2000 (2000-01-01), page 1216, XP008136024, ISSN: 0190-5295 le document en entier	1-9,14
Y	US 5 624 945 A (BOUSSEAU ANNE [FR] ET AL) 29 avril 1997 (1997-04-29) revendications 1-5	1,2,4-9, 14
A	WO 00/28992 A1 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; DIB MICHEL [FR]) 25 mai 2000 (2000-05-25) revendications 1-6	1-16

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2011/050432

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	HERNAANDEZ J ET AL: "THE MODULATION OF PROSTATE CANCER RISK WITH alpha-TOCOPHEROL: A PILOT RANDOMIZED, CONTROLLED CLINICAL TRIAL", JOURNAL OF UROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, BALTIMORE, MD, US LNKD-DOI:10.1097/01.JU.0000165151.08560.6A, vol. 174, no. 2, 1 août 2005 (2005-08-01), pages 519-522, XP025378144, ISSN: 0022-5347 [extrait le 2005-08-01] abrégé	6,7
A	US 2002/151465 A1 (MESSING ROBERT O [US] ET AL) 17 octobre 2002 (2002-10-17) exemple 7	1-16
A	US 4 536 386 A (KEENAN ROBERT E [US]) 20 août 1985 (1985-08-20) exemples 1-7	1-16
A	AUTHIER NICOLAS ET AL: "Assessment of allodynia and hyperalgesia after cisplatin administration to rats", NEUROSCIENCE LETTERS, vol. 291, no. 2, 15 septembre 2000 (2000-09-15), pages 73-76, XP002599724, ISSN: 0304-3940 abrégé	1-16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2011/050432

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2008124333 A1	29-05-2008	AUCUN	
US 2006188445 A1	24-08-2006	US 2009023751 A1	22-01-2009
WO 2006099739 A1	28-09-2006	AU 2006227528 A1	28-09-2006
		CA 2602893 A1	28-09-2006
		EP 1885389 A1	13-02-2008
		JP 2008535805 T	04-09-2008
		US 2009137469 A1	28-05-2009
		US 2006247168 A1	02-11-2006
WO 0066121 A1	09-11-2000	AU 4424500 A	17-11-2000
		CA 2372077 A1	09-11-2000
		EP 1173175 A1	23-01-2002
		JP 2002543131 T	17-12-2002
		US 6239156 B1	29-05-2001
WO 2009028605 A1	05-03-2009	AU 2008292407 A1	05-03-2009
		CA 2698129 A1	05-03-2009
		CN 101790377 A	28-07-2010
		EP 2191836 A1	02-06-2010
		KR 20100057535 A	31-05-2010
EP 2191836 A1	02-06-2010	AU 2008292407 A1	05-03-2009
		CA 2698129 A1	05-03-2009
		CN 101790377 A	28-07-2010
		WO 2009028605 A1	05-03-2009
		KR 20100057535 A	31-05-2010
US 5624945 A	29-04-1997	AUCUN	
WO 0028992 A1	25-05-2000	AT 295168 T	15-05-2005
		AU 776242 B2	02-09-2004
		AU 1165500 A	05-06-2000
		BR 9915292 A	07-08-2001
		CA 2350671 A1	25-05-2000
		CN 1326348 A	12-12-2001
		CZ 20011561 A3	15-08-2001
		DE 69925301 D1	16-06-2005
		DE 69925301 T2	26-01-2006
		DK 1128829 T3	29-08-2005
		EP 1128829 A1	05-09-2001
		ES 2239858 T3	01-10-2005
		FR 2785808 A1	19-05-2000
		HK 1041220 A1	22-07-2005
		JP 2002529506 T	10-09-2002
WO 0028992 A1		NO 20012308 A	10-05-2001
		PT 1128829 E	29-07-2005
		TR 200101346 T2	21-05-2002
		US 2002019426 A1	14-02-2002
		ZA 200103810 A	12-08-2002
US 2002151465 A1	17-10-2002	US 6376467 B1	23-04-2002
		US 2004067886 A1	08-04-2004
US 4536386 A	20-08-1985	AUCUN	