



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 31/53	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/13296 (43) Date de publication internationale: 23 juin 1994 (23.06.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/01227 (22) Date de dépôt international: 10 décembre 1993 (10.12.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/15148 16 décembre 1992 (16.12.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DOBLE, Adam [GB/FR]; 24, rue de Pontoise, F-75005 Paris (FR). LOUVEL, Erik [FR/FR]; 44, quai de Jemmapes, F-75010 Paris (FR). PRATT, Jérémy [GB/FR]; 1, avenue Jean-Jaurès, F-94220 Charenton-le-Pont (FR). STUTZMANN, Jean-Marie [FR/FR]; 9, rue de l'Arche, F-94440 Villecresnes (FR). (74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).		(81) Etats désignés: AU, CA, CZ, HU, JP, KR, NO, PL, RU, SK, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: APPLICATION OF LAMOTRIGINE IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL LESIONS RELATED TO TRAUMATIC INJURIES (54) Titre: APPLICATION DE LA LAMOTRIGINE DANS LE TRAITEMENT DE LÉSIONS NEUROLOGIQUES LIÉES À DES TRAUMATISMES (57) Abstract Application of lamotrigine or its pharmaceutically acceptable salts in the treatment of neurological lesions related to traumatic injuries, especially spinal, cranial or cranial-spinal injuries. (57) Abrégé L'invention concerne l'application de la lamotrigine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé dans le traitement de lésions neurologiques liées à des traumatismes et, en particulier, à des traumatismes spinaux, crâniens ou crânio-spinaux.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

APPLICATION DE LA LAMOTRIGINE
DANS LE TRAITEMENT DE LESIONS NEUROLOGIQUES
LIEES A DES TRAUMATISMES

5 La présente invention concerne une nouvelle application thérapeutique de la lamotrigine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé.

La lamotrigine et les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé sont décrits comme anticonvulsivants et antiépileptiques notamment dans le brevet EP 247892.

10 Il a maintenant été trouvé de manière surprenante que ce composé peut aussi être utilisé dans le traitement des lésions neurologiques liées à des traumatismes et, en particulier, à des traumatismes spinaux, crâniens ou crânio-spinaux.

15 L'activité de ce produit sur les lésions de la moelle épinière a été mise en évidence soit dans le modèle de lésion de moelle chez le rat par la technique de compression ventrale décrite par E. C. BENZEL et coll., Journal of Spinal Disorders, 3, 4, 334-338 (1990), soit dans le modèle de tétraplégie traumatique induite par la compression de la moelle épinière par un microballonnet gonflable selon la technique décrite par D. MARTIN et coll.,
20 Journal of Neuroscience Research, 32, 539-550 (1992).

Dans ces tests, la lamotrigine diminue le déficit neurologique des animaux (paraplégie) lié à la lésion de la moelle épinière ainsi que les lésions histopathologiques (nécrose de la moelle). Cette diminution est généralement égale ou supérieure à 5%.

25 L'activité de ce produit est également démontrée dans le modèle de lésions médullaires sur 15 lapins "Fauve de Bourgogne" de 4 kg ($\pm$ 200g). Les lapins sont divisés en trois groupes pour recevoir des traumatismes d'importance variable selon le protocole suivant :

30 a) préparation de l'animal : on injecte aux lapins intramusculairement 5 mg de valium® et 1/16 mg d'atropine. 30 minutes après, on met en place une perfusion salée isotonique et anesthésie les lapins par injection

intraveineuse lente de 40 mg/kg de Nesdonal®. On met ensuite en place un cardioscope car l'animal peut présenter, surtout lors de réinjections de Nesdonal®, une apnée durable avec bradycardie.

- b) enregistrement des potentiels évoqués somesthésiques (PES) :
- 5 ces enregistrements précisent l'intégrité des voies sensibles de la moelle. La stimulation est réalisée au niveau du nerf sciatique poplité interne (SPI). L'intensité de stimulation est calculée pour évoquer un potentiel dans les fibres sensibles de gros calibre, ce qui est réalisé au niveau du seuil de stimulation motrice (mouvement minimal de la patte). Le recueil se fait au
- 10 moyen d'une électrode plantée dans le scalp au niveau du cortex pariétal controlatéral. Une électrode de référence est placée sur la ligne médiane du scalp au niveau frontal (Fz). Un PES est enregistré avant la pose de la sonde pour servir de référence.

- c) réalisation du traumatisme : le traumatisme est réalisé par
- 15 gonflage du ballonnet d'une sonde de Fogarty French 3 placé dans le canal rachidien en position extradurale. Pour cela, on réalise une laminectomie lombaire basse. L'ouverture du ligament jaune permet le passage de la sonde jusqu'au niveau de la première vertèbre lombaire et la plaie opératoire est refermée. Un nouveau PES est enregistré pour s'assurer de l'absence de
- 20 lésion fonctionnelle lors du passage de la sonde. La lésion est ensuite réalisée par gonflage du ballonnet avec des quantités variables d'air (0,2; 0,4 et 0,55 ml d'air) puis la sonde est retirée. Un nouveau PES est réalisé juste après le traumatisme et est comparé (amplitudes et latences) au PES de référence.

- 25 d) Le produit est injecté par voie intrapéritonéale 1 fois par jour pendant 5 jours, à des doses comprises entre 1 et 8 mg/kg.

- e) histologie : on prélève un bloc rachis-moelle comprenant le niveau lésé qui est mis dans du formol à 10%. Une semaine plus tard, la moelle est extraite du bloc (ce délai de fixation semble nécessaire pour éviter une lésion
- 30 post-mortem). Une zone hémorragique visible à l'oeil nu montre le niveau du traumatisme. Des coupes histologiques étagées précisent l'extension des lésions.

f) résultats : la lamotrigine permet de diminuer le déficit neurologique lié à la lésion de la moelle épinière, de protéger les voies neurologiques sensibles et de diminuer la zone nécrotique hémorragique au sein de la substance grise de la moelle épinière. Ces diminutions sont généralement
5 égales ou supérieures à 5%.

L'activité de ce produit dans les traumatismes crâniens a été mise en évidence chez le rat selon la technique décrite par T. K. McINTOSH et coll., Central Nervous System Trauma, 4, 2, 119-134 (1987).

Dans ce test, la lamotrigine améliore le score neurologique des
10 animaux ayant subi un traumatisme crânien et réduisent les lésions nécrotiques. Cette diminution est généralement égale ou supérieure à 5%.

Comme sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate ou organiques tels que acétate,
15 propionate, succinate, oxalate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophilline-acétate, salicylate, phénolphtalinate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate ou des dérivés de substitution de ces dérivés.

Les médicaments sont constitués par au moins la lamotrigine sous
20 forme libre ou sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie
25 orale ou parentérale.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon,
30 cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les

diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 50 et 800 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 25 à 200 mg de substance active et entre 25 et 600 mg par jour par voie intraveineuse pour un adulte avec des doses unitaires allant de 12,5 à 200 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des médicaments selon l'invention :

Exemple A

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

5	- Produit actif.....	50 mg
	- Mannitol.....	64 mg
	- Cellulose microcristalline.....	50 mg
	- Polyvidone excipient.....	12 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	16 mg
10	- Talc.....	4 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale anhydre.....	2 mg
	- Mélange de méthylhydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol 6000, dioxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg	

15 Exemple B

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

20	- Produit actif.....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

25 Exemple C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

30	- Produit actif.....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 cm ³

- Benzoate de sodium..... 80 mg
- Ethanol à 95 %..... 0,4 cm³
- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 cm³
- 5 - Eau.....q.s.p. 4 cm³

L'invention concerne également le procédé de préparation de médicaments utiles dans le traitement des lésions neurologiques liées à des traumatismes et, en particulier, à des traumatismes spinaux, crâniens ou crânio-spinaux consistant à mélanger la lamotrigine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

10

L'invention concerne également une méthode de traitement d'un mammifère et, notamment, de l'homme présentant des lésions neurologiques liées à des traumatismes et, en particulier, à des traumatismes spinaux, crâniens ou crânio-spinaux comprenant l'administration d'une quantité efficace de la lamotrigine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé.

15

REVENDECATIONS

- 1 - Application de la lamotrigine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé à la préparation de médicaments destinés au traitement des lésions neurologiques liées à des traumatismes.
- 5 2 - Application selon la revendication 1 à la préparation de médicaments destinés au traitement des lésions neurologiques liées aux traumatismes spinaux.
- 3 - Application selon la revendication 1 à la préparation de médicaments destinés au traitement des lésions neurologiques liées aux traumatismes
- 10 crâniens.
- 4 - Application selon la revendication 1 à la préparation de médicaments destinés au traitement des lésions neurologiques liées aux traumatismes crânio-spinaux.
- 5 - Application selon l'une des revendications 1 à 4 pour obtenir un
- 15 médicament utile par voie orale comprenant 25 à 200 mg de lamotrigine.
- 6 - Application selon l'une des revendications 1 à 4 pour obtenir un médicament utile par voie intraveineuse comprenant 12,5 à 200 mg de lamotrigine .
- 7 - Procédé de préparation d'un médicament utile pour le traitement des
- 20 lésions neurologiques liées à des traumatismes et, en particulier, à des traumatismes spinaux, crâniens ou crânio-spinaux caractérisé en ce que l'on mélange la lamotrigine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 93/01227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 A61K31/53

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)

IPC 5 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 459 829 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 4 December 1991	1-7
Y	see abstract see page 2, line 1 - line 16 see page 6, line 51 - page 7, line 10; claims	2
A	--- EP,A,0 021 121 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 7 January 1981 see abstract see page 7, line 7 - line 11; claims; example 1 --- -/--	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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

11 March 1994

Date of mailing of the international search report

30.03.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 93/01227

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CURR. OPIN. THER. PAT. vol. 2, no. 2 , February 1992 pages 146 - 162 W.E. CHILDERS 'CEREBRAL ANTI-ISCHAEMIC AGENTS: RECENT ADVANCES, JUNE THROUGH DECEMBER, 1991' see page 146 see page 150 - page 151 ---	1-4,7
X	EPILEPSIA vol. 32, no. SUPL , 1991 pages S4 - S8 M.J. LEACH ET AL. 'NEUROCHEMICAL AND BEHAVIORAL ASPECTS OF LAMOTRIGINE' see the whole document ---	1,3,4,7
Y	see the whole document ---	2
X	NEUROSCIENCE LETTERS vol. 112, no. 2-3 , 1990 pages 348 - 351 E.G. MCGEER ET AL. 'LAMOTRIGINE PROTECTS AGAINST KAINATE BUT NOT IBOTENATE LESIONS IN RAT STRIATUM' see the whole document ---	1,3,4,7
Y	see the whole document ---	2
Y	SOC. NEUROSC. ABSTR. vol. 14 , 1988 page 774 V.O. GARDNER ET AL. 'EXCITOTOXIC MEDIATED SPINAL CORD DAMAGE: POSSIBLE ROLE OF THE NMDA RECEPTOR' see the whole document ---	2
A	ACTA NEUROCHIRURGICA vol. 55, no. SUP , 1992 pages 49 - 55 R. BULLOCK ET AL. 'PREVENTION OF POST-TRAUMATIC EXCITOTOXIC BRAIN DAMAGE WITH NMDA ANTAGONIST DRUGS: A NEW STRATEGY FOR THE NINETIES' see the whole document ---	1,3,7
Y	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY vol. 175, no. 2 , 1990 pages 165 - 174 A.I. FADEN ET AL. 'EFFECTS OF COMPETITIVE AND NON-COMPETITIVE NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS IN SPINAL CORD INJURY' see the whole document ---	1,2,4,7

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 93/01227

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SCIENCE vol. 244, no. 4906 , 1989 pages 798 - 800 A.I. FADEN ET AL. 'THE ROLE OF EXCITATORY AMINO ACIDS AND NMDA RECEPTORS IN TRAUMATIC BRAIN INJURY' see the whole document ----	1,3,4,7
Y	EPILEPSIA vol. 27, no. 5 , 1986 pages 490 - 497 M.J. LEACH ET AL. 'PHARMACOLOGICAL STUDIES ON LAMOTRIGINE, A NOVEL POTENTIAL ANTIEPILEPTIC DRUG: II. NEUROCHEMICAL STUDIES ON THE MECHANISM OF ACTION' see the whole document ----	1-4,7
A	EP,A,0 247 892 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 2 December 1987 cited in the application see the whole document -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 93/01227

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-0459829	04-12-91	AU-B-	630811	05-11-92
		AU-A-	7809991	05-12-91
		JP-A-	6025193	01-02-94
		NZ-A-	238358	25-02-94

EP-A-0021121	07-01-81	AT-B-	370097	25-02-83
		AU-B-	566870	05-11-87
		AU-B-	530999	04-08-83
		AU-A-	5890680	04-12-80
		CA-A-	1112643	17-11-81
		CA-A-	1133938	19-10-82
		EP-A,B	0059987	15-09-82
		JP-B-	1044706	29-09-89
		JP-C-	1567898	10-07-90
		JP-A-	56025169	10-03-81
		JP-B-	1044179	26-09-89
		JP-C-	1569585	10-07-90
		JP-A-	61033163	17-02-86
		SU-A-	1055331	15-11-83
		US-A-	4486354	04-12-84
		US-A-	4602017	22-07-86

EP-A-0247892	02-12-87	AU-B-	597982	14-06-90
		AU-A-	7368487	03-12-87
		JP-A-	62289570	16-12-87
		US-A-	4847249	11-07-89

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 5 A61K31/53

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)

CIB 5 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 459 829 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 4 Décembre 1991	1-7
Y	voir abrégé voir page 2, ligne 1 - ligne 16 voir page 6, ligne 51 - page 7, ligne 10; revendications	2
A	--- EP,A,0 021 121 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 7 Janvier 1981 voir abrégé voir page 7, ligne 7 - ligne 11; revendications; exemple 1 --- -/--	1-7

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ 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

11 Mars 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30.03.94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hoff, P

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CURR. OPIN. THER. PAT. vol. 2, no. 2 , Février 1992 pages 146 - 162 W.E. CHILDERS 'CEREBRAL ANTI-ISCHAEMIC AGENTS: RECENT ADVANCES, JUNE THROUGH DECEMBER, 1991' voir page 146 voir page 150 - page 151 ---	1-4,7
X	EPILEPSIA vol. 32, no. SUPL , 1991 pages S4 - S8 M.J. LEACH ET AL. 'NEUROCHEMICAL AND BEHAVIORAL ASPECTS OF LAMOTRIGINE'	1,3,4,7
Y	voir le document en entier ---	2
X	NEUROSCIENCE LETTERS vol. 112, no. 2-3 , 1990 pages 348 - 351 E.G. MCGEER ET AL. 'LAMOTRIGINE PROTECTS AGAINST KAINATE BUT NOT IBOTENATE LESIONS IN RAT STRIATUM'	1,3,4,7
Y	voir le document en entier ---	2
Y	SOC. NEUROSC. ABSTR. vol. 14 , 1988 page 774 V.O. GARDNER ET AL. 'EXCITOTOXIC MEDIATED SPINAL CORD DAMAGE: POSSIBLE ROLE OF THE NMDA RECEPTOR'	2
A	ACTA NEUROCHIRURGICA vol. 55, no. SUP , 1992 pages 49 - 55 R. BULLOCK ET AL. 'PREVENTION OF POST-TRAUMATIC EXCITOTOXIC BRAIN DAMAGE WITH NMDA ANTAGONIST DRUGS: A NEW STRATEGY FOR THE NINETIES'	1,3,7
Y	voir le document en entier ---	
Y	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY vol. 175, no. 2 , 1990 pages 165 - 174 A.I. FADEN ET AL. 'EFFECTS OF COMPETITIVE AND NON-COMPETITIVE NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS IN SPINAL CORD INJURY'	1,2,4,7
	voir le document en entier ---	

-/--

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	SCIENCE vol. 244, no. 4906 , 1989 pages 798 - 800 A.I. FADEN ET AL. 'THE ROLE OF EXCITATORY AMINO ACIDS AND NMDA RECEPTORS IN TRAUMATIC BRAIN INJURY' voir le document en entier ---	1,3,4,7
Y	EPILEPSIA vol. 27, no. 5 , 1986 pages 490 - 497 M.J. LEACH ET AL. 'PHARMACOLOGICAL STUDIES ON LAMOTRIGINE, A NOVEL POTENTIAL ANTIEPILEPTIC DRUG: II. NEUROCHEMICAL STUDIES ON THE MECHANISM OF ACTION' voir le document en entier ---	1-4,7
A	EP,A,0 247 892 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 2 Décembre 1987 cité dans la demande voir le document en entier -----	1-7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Organisation Internationale No

PCT/FR 93/01227

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A-0459829	04-12-91	AU-B-	630811	05-11-92
		AU-A-	7809991	05-12-91
		JP-A-	6025193	01-02-94
		NZ-A-	238358	25-02-94

EP-A-0021121	07-01-81	AT-B-	370097	25-02-83
		AU-B-	566870	05-11-87
		AU-B-	530999	04-08-83
		AU-A-	5890680	04-12-80
		CA-A-	1112643	17-11-81
		CA-A-	1133938	19-10-82
		EP-A, B	0059987	15-09-82
		JP-B-	1044706	29-09-89
		JP-C-	1567898	10-07-90
		JP-A-	56025169	10-03-81
		JP-B-	1044179	26-09-89
		JP-C-	1569585	10-07-90
		JP-A-	61033163	17-02-86
		SU-A-	1055331	15-11-83
		US-A-	4486354	04-12-84
		US-A-	4602017	22-07-86

EP-A-0247892	02-12-87	AU-B-	597982	14-06-90
		AU-A-	7368487	03-12-87
		JP-A-	62289570	16-12-87
		US-A-	4847249	11-07-89
