

(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
31 janvier 2013 (31.01.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/014263 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/165 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2012/064764
- (22) Date de dépôt international :
27 juillet 2012 (27.07.2012)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1156917 28 juillet 2011 (28.07.2011) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45 place
Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).
- (72) Inventeur; et
- (75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **SOKOLOFF,
Pierre** [FR/FR]; En Jeannot, F-81540 Belleserre (FR).
- (74) Mandataire : **AHNER, Francis**; Cabinet Regimbeau, 20
rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (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, BN, 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, QA, RO, RS, RU, RW,
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, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

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

(54) Title : LEVOMILNACIPRAN DRUG FOR FUNCTIONAL REHABILITATION AFTER AN ACUTE NEUROLOGICAL STROKE

(54) Titre : MEDICAMENT A BASE DE LEVOMILNACIPRAN POUR LA REHABILITATION FONCTIONNELLE APRES ACCIDENT NEUROLOGIQUE AIGU

(57) Abstract : The present invention relates to the use of levomilnacipran as a drug in functional recovery after a cerebrovascular accident or head trauma. The pharmaceutical compositions containing levomilnacipran are strictly those in which the levomilnacipran/dextromilnacipran mixture does not contain more than 5 wt % of dextromilnacipran, so as to not risk compromising functional recovery due to the alpha-blocking property of the dextromilnacipran.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation du lévomilnacipran comme médicament dans la récupération fonctionnelle après accident vasculaire cérébral ou après traumatisme crânien. Les compositions pharmaceutiques contenant le lévomilnacipran sont exclusivement celles ne contenant pas de dextromilnacipran à plus de 5% en proportion massique du mélange lévomilnacipran/dextromilnacipran, afin de ne pas risquer de compromettre la récupération fonctionnelle du fait de la propriété alpha bloquante du dextromilnacipran.



WO 2013/014263 A1

MEDICAMENT A BASE DE LEVOMILNACIPRAN POUR LA
REHABILITATION FONCTIONNELLE APRES ACCIDENT NEUROLOGIQUE AIGU

Il existe deux types d'accidents neurologiques aigus
5 conduisant à des déficits moteurs et cognitifs : l'un est
d'origine vasculaire, c'est l'Accident Vasculaire Cérébral,
l'autre est d'origine traumatique, c'est le Traumatisme Crânien.

D'après l'OMS, l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est
"le développement rapide de signes cliniques localisés ou
10 globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus
de 24 heures, pouvant conduire à la mort, sans autre cause
apparente qu'une origine vasculaire ". On parle aussi d'attaque
cérébrale ou d'apoplexie. L'AVC est à distinguer de l'accident
ischémique transitoire (AIT) défini comme "la perte brutale
15 d'une fonction cérébrale ou oculaire durant moins de 24 heures
supposée due à une embolie ou à une thrombose vasculaire". L'AVC
est le type de maladies neurologiques le plus fréquent : dans
les pays occidentaux il représente la troisième cause de décès
(après les maladies coronariennes et les cancers) et la première
20 cause de handicaps acquis à l'âge adulte et la deuxième de
démence (Murray CJ, Lopez AD, Mortality by cause for eight
regions of the world: Global Burden of Disease Study, Lancet,
1997;349:1269-1276).

Dans l'AVC, le problème vasculaire en cause est soit
25 d'ordre thrombo-embolique (80% des AVC), dû à l'arrêt de la
circulation sanguine par obstruction d'une artère, soit d'ordre
hémorragique (20% des AVC), par rupture d'une artère. La
thrombose cérébrale est le plus souvent causée par
l'artériosclérose (durcissement et inflammation de la paroi
30 vasculaire). L'arrêt de circulation secondaire à la thrombose
artérielle (obstruction par un caillot sanguin) est à l'origine
d'un infarctus (mort, nécrose de la zone touchée) accompagné
d'un ramollissement du territoire correspondant et qui n'est
plus irrigué. Progressivement, le tissu mort est remplacé par du
35 tissu conjonctif formé de cellules gliales. Une autre cause
d'infarctus est l'embolie cérébrale, où une plaque d'athérome

(corps gras) peut se détacher d'un gros vaisseau, ou bien encore lorsque qu'un caillot sanguin est formé, par exemple dans les cardiopathies emboligènes (infarctus du myocarde, valvulopathies, arythmie par fibrillation auriculaire), et vient obstruer une
5 artère cérébrale et provoquer un infarctus. L'hémorragie cérébrale peut aussi être due à l'artériosclérose, le plus souvent accompagnée d'hypertension artérielle. Les hémorragies cérébrales peuvent également être occasionnées par une
10 malformation congénitale artérielle, une infection, une tumeur cérébrale, ou même une contrariété, une émotion ou un effort violent. L'hémorragie est à l'origine de la formation d'un hématome qui sera résorbé progressivement.

Le diagnostic de l'AVC est d'abord clinique. L'examen des capacités motrices et de la sensibilité de tout ou partie du
15 corps orientent vers le siège des lésions, qui est confirmé par imagerie cérébrale. Le diagnostic peut être problématique pour les patients comateux, aphasiques ou amnésiques. Les symptômes cliniques sont de gravité qui varie depuis l'absence de signe remarquable jusqu'à la mort dans un délai de quelques jours, et
20 peuvent inclure des troubles de la motricité, de la coordination et de la marche, de la sensibilité, de la parole, du champ visuel, de la mémoire et du psychisme.

Le traitement de l'AVC est instauré immédiatement après l'événement et prend en compte l'origine ischémique ou
25 hémorragique, déterminée par imagerie cérébrale en utilisant le scanner, le scanner cérébral sans injection et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Pour les AVC ischémiques, le traitement vise à équilibrer la balance hydroélectrolytique et la pression artérielle et à obtenir la reperfusion du territoire
30 atteint par des agents thrombolithiques, comme les antiplaquettaires (comme l'aspirine) et les fibrinolytiques (par exemple, rt-PA, pour recombinaut tissue plasminogen activator) lorsque l'AVC est pris en charge moins de 4 h 30 après les premiers signes. Pour les AVC hémorragiques, l'intervention
35 chirurgicale est indiquée lorsqu'elle est possible en fonction de la topographie et du volume de l'hématome, du niveau de

conscience du patient et de son état général. La récupération, après la phase aiguë, est très progressive et peut s'étaler sur plusieurs mois ou années. Elle nécessite souvent une rééducation afin de faire régresser les troubles de la parole et/ou de la
5 marche. Si les troubles moteurs (des mouvements) et sensitifs (des sensations) sont généralement récupérables, les séquelles intellectuelles peuvent être irréversibles.

Les traumatismes crâniens (TC) sont la principale cause de mortalité et de handicap sévère avant 45 ans. Les causes
10 principales sont : les accidents de la voie publique (environ 50 %), les accidents sportifs, les accidents du travail, les accidents domestiques, les agressions, les catastrophes naturelles et les faits de guerre. Il existe différents types de TC :

15 - la commotion cérébrale : il s'agit d'un ébranlement du cerveau consécutif à un choc violent sur le crâne, accompagné ou non d'une perte de connaissance temporaire ou initiale, sans lésion visible radiologiquement dans le cerveau. Le réveil survient spontanément quelques secondes, minutes ou heures après
20 le traumatisme en fonction de l'importance du choc, et peut laisser des troubles transitoires de la mémoire, voire des complications secondaires : hématome extra-dural, hématome sous-dural, œdème cérébral.

- la contusion cérébrale : dans ce cas, il existe des lésions
25 anatomiques du cerveau (nécrose hémorragique avec œdème), pas nécessairement au niveau de l'impact, qui peuvent se compliquer d'un œdème cérébral.

- le coma profond d'emblée : c'est une commotion de gravité maximale. Le patient présente un coma profond et persistant
30 après le choc car le dysfonctionnement de la substance réticulée ascendante est plus profond. Des signes de décérébration sont possibles témoignant de la présence de lésions mésencéphaliques et axonales diffuses liés à la propagation concentrique et à la concentration des ondes de choc vers le centre du cerveau
35 (phénomènes stéréotaxiques).

La prise en charge des TC comprend la recherche par imagerie cérébrale de lésions curables chirurgicalement (hématome), l'intervention sur une lésion opérable, ou, dans le cas contraire, un traitement médical de réanimation est
5 entrepris en milieu spécialisé (anti-œdémateux, réanimation respiratoire etc.). On utilise des diurétiques pour diminuer l'œdème cérébral, et du mannitol, qui permet de déshydrater le tissu cérébral. Parfois, l'œdème cérébral est assez important pour provoquer un début d'engagement cérébral (engagement de la
10 partie basse du cerveau sous la faux du cerveau vers l'hémisphère cérébral controlatéral, engagement de la partie inférieure du cerveau dans le trou occipital). Une hémorragie méningée peut être associée à une contusion cérébrale, et se traduit par des maux de tête, une raideur de nuque et des
15 troubles de la conscience. Une surveillance clinique et radiologique de l'évolution succède au traitement d'urgence. Le pronostic dépend de l'importance de lésions initiales, de l'âge et de l'état général du patient avant l'accident. Plus le coma est superficiel et le patient jeune et en bonne santé avant
20 l'accident, plus les chances de guérison sont grandes. Mais le coma peut entraîner une mort cérébrale dans certains cas.

Après la période critique suivant le traumatisme et la reprise de conscience, se met en place, comme dans le cas des AVC, une période de récupération fonctionnelle qui peut laisser
25 des séquelles neurologiques : des signes plégiques ou paralytiques, des troubles de l'équilibre, des troubles symboliques, type aphasiques ou agnosiques, des signes de lésions des nerfs crâniens ; des troubles neuroendocriniens : diabète insipide, perte de poids, fatigue, étourdissements,
30 perte de libido, et impuissance ; et des troubles psychiques : angoisse après la prise de conscience de séquelles potentiellement irrémédiables, anhédonie. D'autres conséquences sont moins fréquentes : épilepsies post-traumatiques ultérieures, troubles vasculaires tels que des ruptures d'anévrismes ou des
35 thromboses d'artères à destination cérébrale.

Le domaine de l'invention se situe dans l'intervention médicamenteuse qui vise à améliorer la récupération et la réhabilitation fonctionnelle après accident neurologique aigu, qu'il soit un AVC ou un TC. Dans le contexte de l'invention, améliorer la récupération et la réhabilitation fonctionnelle signifie accélérer et amplifier la régression des symptômes moteurs, neurophysiologiques, cognitifs ou psychiatriques apparus lors de l'accident neurologique, ou bien d'un ou plusieurs de ces symptômes. Selon l'invention, les symptômes moteurs, neurophysiologiques, cognitifs et psychiatriques incluent, de manière non exhaustive :

- les paralysies et plégies, dont hémiplégies et tétraplégies,
- les paresthésies ou troubles de la sensibilité,
- 15 - les troubles de la coordination, ataxie des extrémités et à la marche,
- les troubles de la motricité oculaire,
- les troubles de la déglutition,
- les troubles de la parole, qu'ils concernent la perception et la compréhension, ou l'expression,
- 20 - les apraxies et les perturbations de la notion de l'espace,
- les troubles de la vue et du champ visuel,
- les anomalies des pupilles,
- les troubles de l'attention,
- 25 - les troubles de la mémoire, touchant la mémoire à court terme (faits récents) ou la mémoire à long terme (faits anciens),
- les troubles perceptifs, essentiellement visuels, concernant la reconnaissance d'objets, d'images, de l'écriture ou des physionomies,
- 30 - les troubles des fonctions exécutives, telles que la planification des actions,
- l'angoisse,
- l'anhédonie et les symptômes dépressifs,
- 35 - la persévération,

- l'impulsivité.

L'invention concerne aussi la récupération et la réhabilitation fonctionnelle après un accident neurologique survenant comme récurrence à un accident neurologique initial, 5 provoqué par ses conséquences sur l'équilibre postural, la perte de vue ou la négligence visiospatiale.

Des études chez l'animal et l'Homme démontrent la possibilité d'accélérer ou d'amplifier la récupération fonctionnelle après un accident neurologique aigu, par 10 l'administration d'un traitement médicamenteux immédiatement ou même après un délai de quelques jours à quelques mois suivant l'accident. Dans les modèles animaux d'occlusion unilatérale de l'artère cérébrale médiane, qui miment l'AVC, et les modèles de lésion focale du cortex, qui miment le TC (Goldstein LB. Basic and clinical studies of pharmacological effects on recovery from brain injury. J neural Transplant & Plasticity, 1993, 4: 175-192; Feeney DM, de Smet AM, Rai S, Noradrenergic modulation of hemiplegia: facilitation and maintenance of recovery. Restor Neurol & Neurosci, 2004, 22 :175-190), les traitements 15 médicamenteux qui se sont révélés actifs chez le rat et le chat, sont :

- l'amphétamine, un produit qui augmente les taux extracellulaire de noradrénaline, sérotonine et dopamine
- la transplantation de cellules chromaffines, qui secrètent 25 de la noradrénaline
- l'infusion intracérébrale de noradrénaline, mais pas de sérotonine ou de dopamine
- l'administration d'un précurseur de noradrénaline
- l'administration d'agonistes alpha-adrénergiques.

30 Les études cliniques, sur des petits groupes de patients, ont montré la possibilité d'améliorer la récupération motrice après AVC lors d'un traitement avec l'amphétamine (Sonde L, Nordström M, Nilsson CG, Lökk J, Viitanen M, A double-blind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and 35 physiotherapy after stroke. Cerebrovasc Dis, 2001;12:253-257) ;

le L-DOPS, un précurseur de noradrénaline (Nishino K, Sasaki T, Takahashi K, Chiba M, Ito T, The norepinephrine precursor L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *J Clin Neurosci*, 2001, 8:547-550), le
5 methylphénidate, un agent qui augmente aussi les taux extracellulaire de noradrénaline, sérotonine et dopamine (Tardy J, Pariente J, Leger A, Dechaumont-Palacin S, Gerdelat A, Guiraud V, Conchou F, Albucher JF, Marque P, Franceries X, Cognard C, Rascol O, Chollet F, Loubinoux I, Methylphenidate
10 modulates cerebral post-stroke reorganization. *Neuroimage*, 2006, 33:913-922), la réboxétine, un inhibiteur sélectif de recapture de la noradrénaline (Zittel S, Weiller C, Liepert J, Reboxetine improves motor function in chronic stroke. A pilot study. *J Neurol*, 2007, 254:197-201), la fluoxétine, un inhibiteur
15 sélectif de recapture de la sérotonine (Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher JF, Leger A, Manelfe C, Rascol O, Chollet F, Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol*, 2001, 50:718-729). L'effet de la fluoxétine administrée pendant 3 mois a été
20 confirmé dans une plus large étude clinique en double insu contre placebo (Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, Bejot Y, Deltour S, Jaillard A, Niclot P, Guillon B, Moulin T, Marque P, Pariente J, Arnaud C, Loubinoux I, Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke
25 (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2011, 10:123-30).

Il est important de souligner que ces approches thérapeutiques ne visent pas à restaurer ou à protéger la zone
30 cérébrale lésée, mais à permettre au cerveau, qui jouit d'une certaine plasticité, à réorganiser ses circuits pour permettre à des zones non lésées d'assurer les fonctions normalement dévolues à la zone lésée, qu'elles soient motrices, neurophysiologiques ou cognitives. Ceci a été confirmé en imagerie fonctionnelle dans l'AVC et le TC. La faculté des
35 monoamines (noradrénaline, sérotonine, dopamine) à favoriser la réorganisation fonctionnelle du cerveau est en accord avec leur

rôle neurotrophique connu dans le développement pour assurer la différenciation et la survie des neurones.

De ces données montrant le rôle crucial de la sérotonine et de la noradrénaline, dans la récupération fonctionnelle, il est conclu qu'un médicament qui produit une élévation des taux extracellulaires à la fois de la noradrénaline et de la sérotonine présenterait un avantage par rapport aux médicaments qui n'augmentent que la sérotonine, comme la fluoxétine, pour le traitement des suites d'un accident neurologique aigu.

Le lévomilnacipran est l'énantiomère (1*S*, 2*R*) du milnacipran (Z (±)-2-aminométhyl)-*N,N'*-diéthyl-1-phényl cyclopropane carboxamide) décrit dans les brevets WO 2004/075886 et WO 2009/127737. Le milnacipran est un inhibiteur de la recapture de noradrénaline et de sérotonine, avec un effet équilibré sur ces deux neuromédiateurs (Briley M, Prost JF, Moret C, Preclinical pharmacology of milnacipran. *Int Clin Psychopharmacol*, 1996 Suppl 4:9-14 ; Preskorn SH, Milnacipran: a dual norepinephrine and serotonin reuptake pump inhibitor. *J Psychiatr Pract*, 2004, 10:119-26). Le milnacipran est un médicament utilisé dans la dépression (Spencer CM, and Wilde MI, Milnacipran : a review of its use in depression. *Drugs*, 1998, 56: 405-427) et la fibromyalgie (Owen RT, Milnacipran hydrochloride: its efficacy, safety and tolerability profile in fibromyalgia syndrome. *Drugs Today (Barc)*, 2008, 44:653-60). Les demandes de brevets WO2003/039598, WO2003/068211, WO2003/077897, WO2003/090743, WO2004/009069, WO2004/030633, WO2004/045718, WO2007/038620, WO2008/019388, WO2008/021932 et WO2008/147843 décrivent aussi l'utilisation du milnacipran et de ses énantiomères dans le syndrome de fatigue chronique, le déficit attentionnel avec hyperactivité, les syndromes de la douleur viscérale, les syndromes somatiques fonctionnels, les troubles cognitifs et du sommeil, le syndrome du côlon irritable, les douleurs chroniques du bas du dos, les douleurs pelviennes chroniques, la cystite interstitielle, la douleur thoracique non cardiaque, la douleur neuropathique, le trouble de l'articulation temporo-mandibulaire, les douleurs faciales

atypiques, les céphalées de tension, les sensibilités chimiques multiples, la douleur chronique associée à un traitement médicamenteux ou la radiothérapie ou d'autres indications de douleurs chroniques ; notablement ces demandes de brevets ne
5 décrivent pas l'utilisation du milnacipran dans le traitement des AVC et TC.

Le lévomilnacipran est l'isomère réputé actif du milnacipran ; il a l'affinité la plus élevée pour les transporteurs de la noradrénaline et de la sérotonine, comparée
10 à celle de l'autre énantiomère, le dextromilnacipran et bloque la recapture de noradrénaline et de sérotonine à des concentrations inférieures à celles nécessaires de dextromilnacipran (Exemple 1). Mais de manière surprenante, le dextromilnacipran est l'isomère le plus puissant sur le
15 récepteur alpha1 adrénergique de rat ou humain (Exemple 1). De plus, le dextromilnacipran se comporte comme un antagoniste alpha1 : il n'active pas le récepteur alpha1 recombinant humain et antagonise l'effet de l'adrénaline (Exemple 2).

Les données précliniques et cliniques indiquent que le
20 récepteur alpha1 adrénergique joue un rôle crucial dans la récupération fonctionnelle après accident neurologique. En effet, une administration unique de prazosine, un antagoniste sélectif du récepteur alpha1 (Hoffman et Lefkowitz. Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. in
25 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman JG, Limbird LE, Molinoff P B, Ruddon RW éditeurs, 9^{ème} édition, 1995, McGraw-Hill New York, pp229) retarde la récupération fonctionnelle après une contusion traumatique unilatérale focale du cortex sensorimoteur chez le rat (Feeney
30 DM, and Westerberg VS, Norepinephrine and brain damage: alpha noradrenergic pharmacology alters functional recovery after cortical trauma. Can J Psychology, 1990, 44: 233-252) et précipite la réapparition des symptômes moteurs chez le rat jusqu'à 6 mois après une lésion frontale unilatérale chez le rat,
35 lorsque la récupération fonctionnelle motrice a été effective (Stibick DL, and Fennec DM, Enduring vulnerability to transient

reinstatement of hemiplegia by prazosin after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2001, 18:303-312). Chez le volontaire sain, l'administration de prazosine décroît l'efficacité d'un entraînement à une tâche motrice pour induire une plasticité
5 cérébrale dans le cortex, et ceci en l'absence de modification de l'excitabilité cortico-motrice (Sawaki L, Werhahn KJ, Barco R, Kopylev L, Cohen LG, Effect of an alpha1-adrenergic blocker on plasticity elicited by motor training. *Exp Brain Res*, 2003, 148:504-508). La plasticité induite par l'entraînement est
10 supposée contribuer à la récupération fonctionnelle motrice après un accident neurologique aigu. Goldstein et al (The influence of drugs on the recovery of sensorimotor function after stroke. *J Neuro Rehab*, 1990, 4:137-144) ont réalisé une étude chez des patients victimes d'un AVC et ont constaté que
15 ceux à qui étaient prescrits des médicaments ayant des effets délétères sur la récupération fonctionnelle chez les animaux expérimentaux, parmi lesquels figurait notamment la prazosine, avaient des scores moteurs sur l'échelle de Fugl-Meyer plus faibles que ceux ne recevant pas ces médicaments aux effets
20 délétères, lors d'une évaluation prospective sur 30 jours suivant l'inclusion. L'ensemble de ces données précliniques et cliniques montre qu'il ne faut pas administrer un antagoniste alpha1 adrénergique à un patient en phase de récupération fonctionnelle après un accident neurologique aigu.

25 Il a donc été découvert de manière surprenante qu'il serait contre-indiqué d'administrer du dextromilnacipran, qui a été découvert comme un antagoniste alpha1 adrénergique dans l'élaboration de l'invention, à un patient dans la récupération fonctionnelle après accident neurologique aigu, qu'il soit un
30 AVC ou un TC. Ainsi, contrairement à ce qui est prévu dans la demande WO2006/006617, le racémate milnacipran qui contient une proportion égale de lévomilnacipran et de dextromilnacipran, ne doit pas être prescrit dans les situations cliniques susmentionnées. Au contraire le lévomilnacipran
35 substantiellement pur, ou bien un mélange lévomilnacipran / dextromilnacipran contenant du dextromilnacipran dans une

proportion ne dépassant pas 5 % en masse dudit mélange (voir Exemple 3) doit être utilisé dans la récupération fonctionnelle après accident neurologique aigu, qu'il soit un AVC ou un TC.

Le brevet WO2004/075886 revendique l'utilisation du
5 lévomilnacipran pour la préparation d'un médicament dans une variété de pathologies chez des patients présentant des risques cardiovasculaires, sur la base de l'observation que le lévomilnacipran induit moins de phénomènes hémodynamiques que le racémate milnacipran chez le chien. Cependant, ce brevet ne
10 dévoile pas l'activité particulière du dextromilnacipran sur le récepteur alpha adrénergique et encore moins l'utilisation du lévomilnacipran dans la récupération fonctionnelle après AVC ou TC.

Encore selon l'invention, le lévomilnacipran est utilisé
15 sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les sels inorganiques d'addition d'acides non-toxiques pour le patient auquel ils sont administrés. Le terme « pharmaceutiquement acceptable » se réfère à des entités moléculaires et des compositions qui ne produisent aucun effet
20 adverse, allergique ou autre réaction indésirable quand elles sont administrées à un animal ou un humain. Des exemples de sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables incluent le bromhydrate, le chlorhydrate, le sulfate, le bisulfate, le phosphate, le nitrate, l'acétate, l'oxalate, le valérate,
25 l'oléate, le palmitate, le stéarate, le laurate, le borate, le benzoate, le lactate, le phosphate, le tosylate, le citrate, le maléate, le fumarate, le succinate, le tartrate, les sels de naphthylate, et les semblables. (Voir, par exemple Berge SM, Bighley LD, Monkhouse DC, Pharmaceutical salts, 1977, 66:1-19).
30 Le sel préféré dans le cadre de la présente invention est toutefois le chlorhydrate de lévomilnacipran.

L'invention concerne également une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient le
lévomilnacipran à titre de principe actif et au moins un
35 excipient pharmaceutiquement acceptable. Quand utilisé ici, le terme excipient pharmaceutiquement acceptable inclut tout

diluant, adjuvant ou excipient, tels que des agents préservatifs, des agents de remplissage, des agents désintégrant, mouillant, émulsifiant, dispersant, antibactérien ou antifongique, ou bien encore des agents qui permettent de
5 retarder l'absorption et la résorption intestinale et digestive. L'utilisation de ces milieux ou vecteurs est bien connue de l'homme du métier.

Les compositions pharmaceutiques peuvent contenir du lévomilnacipran substantiellement pur, ou bien des mélanges de
10 lévomilnacipran et de dextromilnacipran, à condition que la proportion de dextromilnacipran soit insuffisante pour que l'activité antagoniste alpha1 adrénergique soit significative et que le patient soit exposé à un blocage du récepteur alpha1 adrénergique. Une simulation de l'activité des mélanges
15 lévomilnacipran/dextromilnacipran, confirmée par les données expérimentales, montre que l'activité anti-alpha1 devient significative pour des mélanges contenant plus de 5% de dextromilnacipran (Exemple 3). La proportion de dextromilnacipran dans un mélange lévomilnacipran/
20 dextromilnacipran ne doit donc pas excéder 5 % en masse dudit mélange.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être formulées pour l'administration aux mammifères, y compris l'homme. Les compositions selon
25 l'invention peuvent être administrées par voie orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale. Dans ce cas l'ingrédient actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux
30 animaux ou aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules, chacune contenant une quantité prédéterminée de lévomilnacipran, elles incluent également les solutions ou
35 suspensions orales dans un liquide aqueux ou un liquide non-aqueux, ou une émulsion liquide huile/eau ou eau/huile, les

formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée ou transdermique, topique, intramusculaire, intraveineuse, intra-nasale ou intraoculaires, et les formes d'administration rectale. Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le lévomitnacipran avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique, la silice ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées.

La libération dudit principe actif peut être retardée pour obtenir une libération prolongée de façon à permettre l'administration d'une seule dose quotidienne. Une telle formulation galénique peut être obtenue selon le procédé décrit dans le brevet EP 939 626 ou tout autre procédé.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillant, ou des agents de mise en suspension, de même qu'avec des correcteurs du goût ou des édulcorants.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylènes glycols.

Pour une administration parentérale (intraveineuse, intramusculaire, intradermique, sous-cutanée), intra-nasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles.

Le principe actif peut également être formulé sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports additifs.

Avantageusement, la composition pharmaceutique selon la présente invention est destinée à une administration par voie orale.

Les dosages des compositions pharmaceutiques contenant le lévomilnacipran dans les compositions de l'invention sont ajustés afin d'obtenir une quantité de substance active qui est efficace pour obtenir la réponse thérapeutique désirée pour une composition particulière à la méthode d'administration. Le niveau choisi de dosage dépend donc de l'effet thérapeutique désiré, de la voie de l'administration choisie, de la durée désirée du traitement, le poids, l'âge et le sexe du patient, la sensibilité de l'individu à traiter. En conséquence, la posologie optimale devra être déterminée en fonction des paramètres jugés pertinents, par le spécialiste en la matière.

Préférentiellement, le lévomilnacipran est administré dans des compositions pharmaceutiquement acceptables où la dose quotidienne de lévomilnacipran, exprimée en base, est comprise entre 25 et 200 mg, prise en une seule ou plusieurs fois par jour. Encore préférentiellement, la composition pharmaceutique permet une absorption intestinale modifiée de telle sorte qu'une seule prise par jour est suffisante.

25

Exemple 1

Mesure de l'affinité des deux isomères du milnacipran pour les transporteurs de la noradrénaline et de la sérotonine et pour le récepteur adrénergique α_1

Les affinités du lévomilnacipran et du dextromilnacipran ont été mesurées sur la liaison aux transporteurs humains recombinants de la noradrénaline et de la sérotonine et sur la liaison au récepteur α_1 humain recombinant. L'inhibition par ces deux produits pour la recapture de noradrénaline [^3H] et de sérotonine [^3H] a aussi été mesurée.

35

Méthodes :

- 5 - Liaison au transporteur de la noradrénaline : la liaison a été mesurée sur des membranes de cellules MDCK exprimant ce transporteur, provenant de Perkin-Elmer (batch N° 418-165-A), diluées dans du tampon TRIS-HCl 50 mM, contenant du NaCl 120 mM et du KCl 5 mM, à la concentration de 5 µg de protéines, en présence de 2 nM de N-méthyl-nisoxetine[³H] et de concentrations croissantes de lévomilnacipran ou de dextromilnacipran (10^{-11} à 10^{-5} M). La fraction liée a été séparée par filtration et lavage dans 10 du tampon TRIS + NaCl + KCl refroidi. La liaison non spécifique a été mesurée en présence de 10 µM de désipramine.
- 15 - Liaison au transporteur de la sérotonine : la liaison a été mesurée sur des membranes de cellules MDCK exprimant ce transporteur, provenant de Perkin-Elmer (batch N° 316-199-A), diluées dans du tampon TRIS-HCl 50 mM, contenant du NaCl 120 mM et du KCl 5 mM, à la concentration de 5 µg de protéines, en présence de 2 nM de citalopram[³H] et de 20 concentrations croissantes de lévomilnacipran ou de dextromilnacipran (10^{-11} à 10^{-5} M). La fraction liée a été séparée par filtration et lavage dans du tampon TRIS + NaCl + KCl refroidi. La liaison non spécifique a été mesurée en présence de 10 µM de fluoxétine.
- 25 - Liaison au récepteur alpha1 humain recombinant : la liaison a été mesurée sur des membranes de cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) exprimant le récepteur alpha1B humain (Wurch T, Boutet-Robinet EA, Palmier C, Colpaert FC, Pauwels PJ, Constitutive coupling of chimeric dopamine 30 D2/alpha1B receptor to the phospholipase C pathway : inverse agonism to silent antagonism of neuroleptic drugs. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 304 :380-390) diluées dans un tampon TRIS -HCl 50 mM à la concentration de 7.8 µg de protéines, en présence de 0.1 nM de prazosine[³H] et de 35 concentrations croissantes de lévomilnacipran ou de dextromilnacipran (10^{-11} à 10^{-5} M). La fraction liée a été

séparée par filtration et lavage dans du tampon TRIS refroidi. La liaison non spécifique a été mesurée en présence de 10 μ M de phentolamine.

- 5 - Recapture de noradrénaline [3 H] : des cellules CHO-K1 ont été transfectées de façon permanente par le gène du transporteur humain de la noradrénaline par impulsion électrique (Biorad gene pulser) et les clones transfectés ont ensuite été sélectionnés par incubation dans la généticine. Pour la mesure de recapture, les cellules
- 10 transfectées ont été cultivées en plaques de 24 puits puis incubées en présence de pargyline et d'ascorbate (100 μ M) et de noradrénaline [3 H] (activité spécifique = 40,7 Ci/mole) à la concentration de 10 nM. La recapture a été stoppée par aspiration et rinçage du milieu et la
- 15 radioactivité captée par les cellules comptée par scintillation liquide. Le signal non spécifique a été déterminé en présence 10 μ M de désipramine
- 20 - Recapture de sérotonine [3 H] : des cellules CHO-K1 ont été transfectées de façon permanente par le gène du transporteur humain de la sérotonine par impulsion électrique (Biorad gene pulser) et les clones transfectés ont ensuite été sélectionnés par incubation dans la généticine. Pour la mesure de recapture, les cellules
- 25 transfectées ont été cultivées en plaques de 24 puits puis incubées en présence de pargyline et d'ascorbate (100 μ M) et de sérotonine [3 H] (activité spécifique = 32,7 Ci/mole) à la concentration de 10 nM. La recapture a été stoppée par aspiration et rinçage du milieu et la radioactivité captée
- 30 par les cellules comptée par scintillation liquide. Le signal non spécifique a été déterminé en présence 10 μ M de fluoxétine.

Résultats :

Le tableau 1 indique les valeurs de constantes d'inhibition (K_i) du lévomilnacipran et dextromilnacipran pour les transporteurs de la sérotonine et de la noradrénaline, et du récepteur alpha1 adrénergique.

5 Tableau 1

Cible	Valeur K_i pour la liaison ou IC_{50} pour la recapture (μ M)	
	lévomilnacipran	dextromilnacipran
Liaison au transporteur noradrénaline (NET)	0,091	10,5
Liaison au transporteur sérotonine (SERT)	0,011	0,32
Inhibition de la recapture de noradrénaline [3 H]	0.010	0.15
Inhibition de la recapture de sérotonine [3 H]	0.018	0.28
Récepteur adrénergique α 1A	110	3,4

Exemple 2

Mesure de l'activité intrinsèque du dextromilnacipran aux récepteurs alpha1A et alpha1B recombinants humains

10 L'activité intrinsèque fonctionnelle du dextromilnacipran a été mesurée sur des cellules exprimant les récepteurs alpha1A et alpha1B humains pour déterminer son pouvoir agoniste/antagoniste.

Méthodes :

15 Des cellules CHO-K1 exprimant de manière stable le récepteur alpha1A humain ou le récepteur alpha1B humain ont été obtenues selon la méthode décrite (Vicentic et al. *Biochemistry and pharmacology of epitope-tagged alpha1A-adrenergic receptor subtype*. *J Pharm Exp Ther*, 2002, 302-58-65). L'activité agoniste
 20 a été évaluée par mesure en fluorimetry de la concentration intracellulaire de calcium, selon une technique conventionnelle utilisant un chélateur fluorescent de calcium et un enregistrement du signal par la technique dite du Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Saint-Grégoire,

France). La (-)adrénaline a servi de référence positive, les réponses ont ensuite été normalisées par rapport à celle de la (-)adrénaline à la concentration de 10 μ M.

Résultats :

5 Dans une gamme de concentrations de $3 \cdot 10^{-7}$ M à 10^{-3} M, le dextromilnacipran n'a pas montré d'activité agoniste supérieure à 10% de l'activité de la (-)adrénaline, que ce soit sur le récepteur $\alpha 1A$ ou $\alpha 1B$. La (-)adrénaline a été ensuite incubée en concentrations croissantes ($3 \cdot 10^{-10}$ à $3 \cdot 10^{-5}$ M) en
10 présence de lévomilnacipran ou de dextromilnacipran à la concentration de 300 μ M. La figure 1 montre que la courbe concentration-réponse de la (-)adrénaline est déplacée vers la droite par le dextromilnacipran d'un facteur d'environ 100 pour le sous-type $\alpha 1A$ et d'environ 10 pour le sous-type $\alpha 1B$.
15 Pour le lévomilnacipran, le déplacement n'est que d'environ 3 pour le sous-type $\alpha 1A$ et de 2 pour le sous-type $\alpha 1B$. On en conclut que le dextromilnacipran est un antagoniste pour ces deux sous-types de récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques. Le lévomilnacipran est aussi un antagoniste des récepteurs $\alpha 1A$
20 et $\alpha 1B$, mais avec une puissance beaucoup plus faible que celle du dextromilnacipran.

Exemple 3

25 Caractéristiques pharmacologiques des mélanges de lévomilnacipran et dextromilnacipran, en faisant varier les proportions des énantiomères

Objectifs

Le lévomilnacipran, (énantiomère, 1S,2R) a un profil pharmacologique distinct, en regard du racémique milnacipran
30 (2207) et l'autre énantiomère 1R,2S (dextromilnacipran). Le lévomilnacipran est l'énantiomère le plus actif sur les cibles désirées : la liaison au transporteur noradrénaline (NET), la liaison au transporteur sérotonine (SERT) et le site PCP (récepteur NMDA, système du glutamate), mais est le moins actif
35 sur les cibles non-désirées: c'est-à-dire sur les récepteurs adrénergiques $\alpha 1A$ et $\alpha 1B$. Nous avons estimé les propriétés

pharmacologiques de différents mélanges (contenant des pourcentages variés de dextromilnacipran). Premièrement, des expériences de liaison ont été simulées et les constantes d'inhibitions apparentes des mélanges pour NET, SERT et les récepteurs $\alpha 1A$ ont été calculées. Deuxièmement, la simulation était expérimentalement validée pour les récepteurs $\alpha 1A$, pour lesquels les variations de lévomilnacipran avaient le plus d'impact.

Méthodes

10 Simulation

Les constantes d'inhibition (valeur de K_i) du lévomilnacipran et du dextromilnacipran sur les principales cibles ont été déterminées expérimentalement par des expériences de liaisons classiques utilisant des radioligands spécifiques et des protéines recombinantes humaines (voir exemple 1).

Pour chaque cible, le total de radioligand lié a été calculé en prenant en compte l'effet inhibiteur de chaque inhibiteur. Le total de chaque cible occupée est décrit par la loi d'action de masse classique :

20 $R.S$

(1) $\frac{R.S}{B} = K_d$

$R.I_1$

(2) $\frac{R.I_1}{RI_1} = K_{i1}$

25 RI_1

$R.I_2$

(3) $\frac{R.I_2}{RI_2} = K_{i2}$

RI_2

(4) $B_{max} = B + RI_1 + RI_2 + R$

30

où R est la concentration de sites de liaison libre ; B_{max} , la concentration totale de sites ; B, la concentration de sites liés au radioligand ; S, la concentration de radioligand ; K_d , la constante de dissociation du radioligand ; i_1 , la concentration de l'inhibiteur 1 ; K_{i1} , la constante d'inhibition de l'inhibiteur 1 ; RI_1 , la concentration de sites occupés par

35

l'inhibiteur 1 ; i_2 , la concentration de l'inhibiteur 2 ; K_{i2} , la constante d'inhibition de l'inhibiteur 2 et RI_2 est la concentration de sites occupés par l'inhibiteur 2.

A partir des équations (1) à (4) :

$$B = \frac{B_{max} \cdot S}{S + K_d (1 + i_1/K_{i1} + I_2/K_{i2})}$$

Les valeurs de B étaient calculées en tenant compte des valeurs actuelles de K_{i1} et K_{i2} (voir tableau ci-dessus), en faisant varier de 0,01% à 30% la proportion de dextromilnacipran dans le mélange, et en faisant varier la concentration du mélange de 0,01 à 52,0 μ M. Les valeurs de K_d et S qui étaient utilisées étaient similaires aux valeurs des expériences de liaison. En conséquence, une courbe d'inhibition théorique était dessinée avec chaque combinaison des valeurs des différents paramètres. Puis, la valeur d' IC_{50} apparente pour chaque courbe était calculée par une régression non-linéaire selon l'équation logistique :

$$Y = 100 / (1 + 10^{(i - \text{Log}IC_{50})})$$

où i est la concentration de l'inhibiteur (mélange), et la valeur de K_i apparente était dérivée par l'équation de Cheng-Prussoff: $IC_{50} = K_i (1 + S/K_d)$.

2.2 Expériences de liaison

Une série de mélange de lévomilnacipran et dextromilnacipran, en faisant varier les proportions de dextromilnacipran, était préparée et chaque mélange était incubé à des concentrations variées avec des membranes de cellules exprimant le récepteur recombinant humain $\alpha 1A$ et de la prazosine [3H] comme radioligand. La valeur d' IC_{50} apparente pour chaque courbe était calculée par une régression non-linéaire selon l'équation logistique :

$$Y = 100 / (1 + 10^{(i - \text{Log}IC_{50})}),$$

où i est la concentration de l'inhibiteur (mélange), et la valeur de K_i apparente était dérivée par l'équation de Cheng-Prussoff: $IC_{50} = K_i (1 + S/K_d)$.

Résultats

Les résultats sont exprimés comme valeur de K_i apparente, en fonction du pourcentage de dextromilnacipran (Figure 1).

5 La figure 2 montre : les valeurs de K_i apparentes des expériences simulées (A, B et C) et mesurées (D) des mélanges de lévomilnacipran (F2695) et dextromilnacipran (F2696) avec des proportions de dextromilnacipran croissante pour les cibles NET, SERT ou les récepteurs $\alpha 1A$.

10 Les valeurs de K_i pour NET et SERT n'étaient pas trop touchées par différentes proportions de dextromilnacipran. Au contraire, la valeur de K_i apparente pour les récepteurs $\alpha 1A$, soit des expériences de simulation ou des expériences réelles, était dramatiquement touchée quand le pourcentage de
15 dextromilnacipran augmentait, ce qui indique que l'impact sur les récepteurs $\alpha 1$ n'est pas négligeable. Si on considère que l'impact dévient non négligeable quand la valeur de K_i chute de moitié, le pourcentage maximal de dextromilnacipran est d'environ 5%.

20 Conclusions

Un mélange avec une proportion de dextromilnacipran supérieure à ces 5% peut ne pas être bioéquivalent au lévomilnacipran "substantiellement pur", ou au mélange avec des proportions plus faibles de dextromilnacipran. L'impact sur les
25 récepteurs $\alpha 1A$, des mélanges avec des proportions de dextromilnacipran supérieures à 5% n'est pas négligeable et de tels mélanges ne devraient pas être utilisés en traitement dans la récupération fonctionnelle après AVC.

REVENDICATIONS

1. Mélange lévomilnacipran / dextromilnacipran contenant du dextromilnacipran dans une proportion ne dépassant pas 5 % en
5 masse dudit mélange pour son utilisation comme médicament pour la récupération et la réhabilitation fonctionnelle après accident neurologique aigu et ses récurrences.
2. Le mélange selon la revendication 1 pour son utilisation chez des patients ayant reçu le diagnostic
10 d'accident vasculaire cérébral, d'origine ischémique ou hémorragique
3. Le mélange selon la revendication 1 pour son utilisation chez des patients ayant reçu le diagnostic de traumatisme crânien.
- 15 4. Compositions pharmaceutiques comprenant au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable et un mélange lévomilnacipran / dextromilnacipran contenant du dextromilnacipran dans une proportion ne dépassant pas 5 % en
20 masse dudit mélange à titre de principe actif, pour son utilisation en tant que médicament dans la récupération et la réhabilitation fonctionnelle après accident neurologique aigu et ses récurrences.
5. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 4 chez des patients ayant reçu le diagnostic d'accident vasculaire
25 cérébral.
6. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 4 chez des patients ayant reçu le diagnostic de traumatisme crânien.
7. Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque
30 des revendications 4 à 6, caractérisées en ce que le dosage quotidien du lévomilnacipran est compris entre 50 et 200 mg.
8. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 4 à 7, caractérisées en ce qu'elles se présentent
35 sous une forme à absorption intestinale modifiée permettant l'administration d'une seule dose par jour.

1 / 2

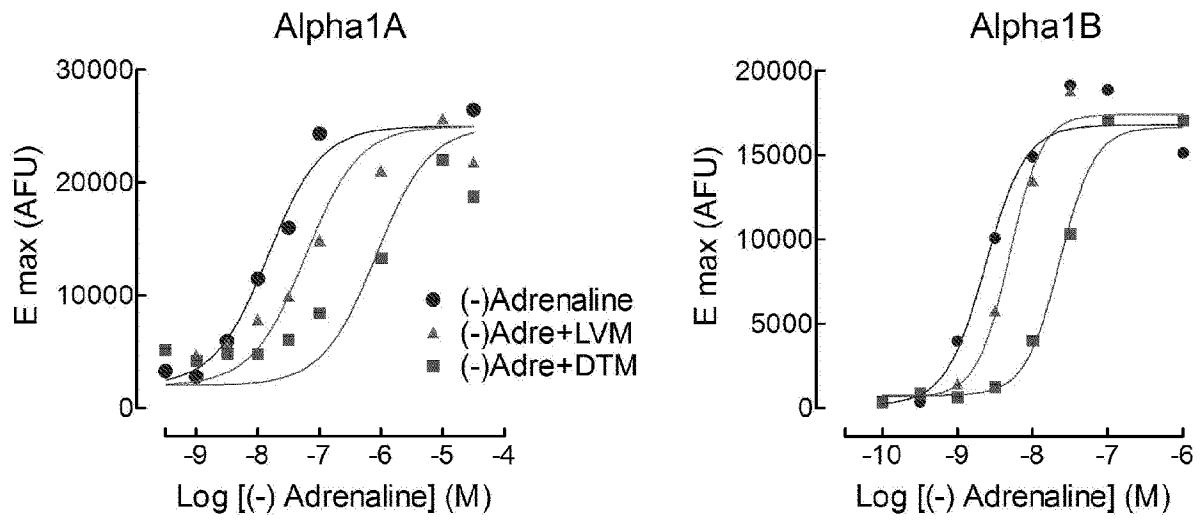


Figure 1

2/2

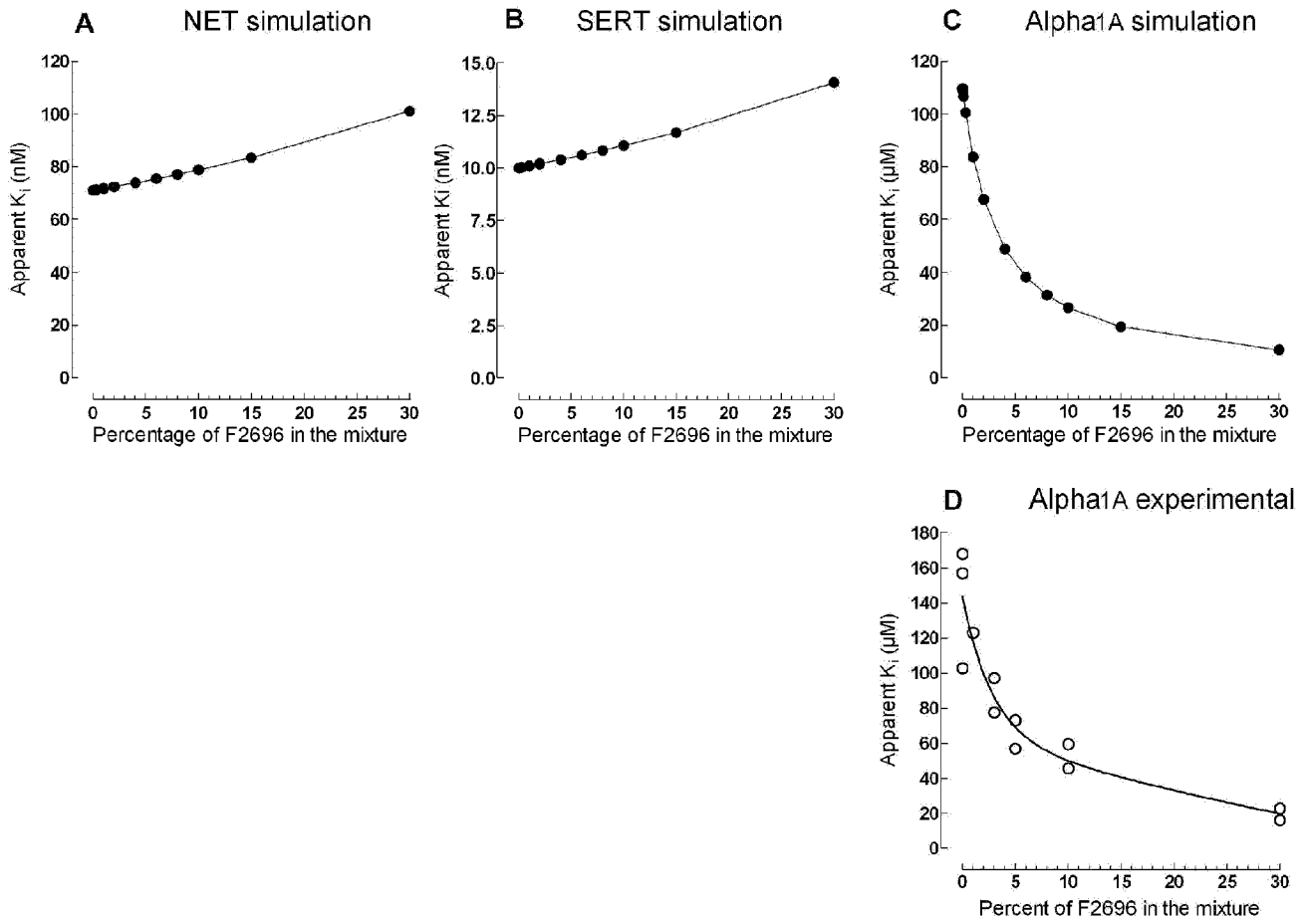


Figure 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/064764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/165 A61P9/00 A61P9/10
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 A61P
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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YAMAKAWA YURIKO ET AL: "Efficacy of milnacipran on poststroke depression on inpatient rehabilitation.", PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES DEC 2005 LNKD- PUBMED:16401247, vol. 59, no. 6, December 2005 (2005-12), pages 705-710, XP002669614, ISSN: 1323-1316 the whole document ----- -/--	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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 application or patent 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 12 September 2012	Date of mailing of the international search report 02/10/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Estañol, Inma

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/064764

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SATO SHINJI ET AL: "Efficacy of milnacipran on cognitive dysfunction with post-stroke depression: preliminary open-label study.", PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES OCT 2006 LNKD- PUBMED:16958942, vol. 60, no. 5, October 2006 (2006-10), pages 584-589, XP002669615, ISSN: 1323-1316 the whole document	1-8
A	KIMURA M ET AL: "THERAPEUTIC EFFECTS OF MILNACIPRAN, A SEROTONIN AND NORADRENALINE REUPTAKE INHIBITOR, ON POST-STROKE DEPRESSION", INTERNATIONAL CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, CLINICAL NEUROSCIENCE PUBLISHERS, LONDON, GB, vol. 17, no. 3, 1 May 2002 (2002-05-01), pages 121-125, XP008065711, ISSN: 0268-1315, DOI: 10.1097/00004850-200205000-00005 the whole document	1-8
A	EP 1 767 217 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 28 March 2007 (2007-03-28) paragraphs [0008], [0011]; claims 3,5-6,11	1-8
A	WO 2011/088331 A1 (FOREST LAB HOLDINGS LTD; SURANA RAHUL [US]; DIVI MURALI [US]; CHHETTRY) 21 July 2011 (2011-07-21) the whole document	1-8
A	US 2004/162334 A1 (DEREGNAUCOURT JEAN [FR] ET AL) 19 August 2004 (2004-08-19) the whole document	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2012/064764

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1767217	A1	28-03-2007	
		AU 2005260955 A1	19-01-2006
		BR PI0513222 A	29-04-2008
		CA 2573611 A1	19-01-2006
		CN 1984681 A	20-06-2007
		EP 1767217 A1	28-03-2007
		US 2007259865 A1	08-11-2007
		WO 2006006617 A1	19-01-2006
		ZA 200700711 A	30-07-2008

WO 2011088331	A1	21-07-2011	NONE

US 2004162334	A1	19-08-2004	
		AT 501716 T	15-04-2011
		CN 1750817 A	22-03-2006
		DK 1908461 T3	16-05-2011
		EP 2305225 A1	06-04-2011
		ES 2359441 T3	23-05-2011
		FR 2851163 A1	20-08-2004
		IL 170117 A	17-05-2010
		JP 4515446 B2	28-07-2010
		JP 2006517571 A	27-07-2006
		JP 2010090143 A	22-04-2010
		NZ 575218 A	30-07-2010
		PT 1908461 E	31-05-2011
		SI 1908461 T1	29-04-2011
		US 2004162334 A1	19-08-2004
		ZA 200506566 A	31-05-2006

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2012/064764

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/165 A61P9/00 A61P9/10 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 A61P		
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, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	YAMAKAWA YURIKO ET AL: "Efficacy of milnacipran on poststroke depression on inpatient rehabilitation.", PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES DEC 2005 LNKD- PUBMED:16401247, vol. 59, no. 6, décembre 2005 (2005-12), pages 705-710, XP002669614, ISSN: 1323-1316 le document en entier ----- -/--	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> 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 12 septembre 2012		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 02/10/2012
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Estañol, Inma

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	<p>SATO SHINJI ET AL: "Efficacy of milnacipran on cognitive dysfunction with post-stroke depression: preliminary open-label study.", PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES OCT 2006 LNKD- PUBMED:16958942, vol. 60, no. 5, octobre 2006 (2006-10), pages 584-589, XP002669615, ISSN: 1323-1316 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-8
A	<p>KIMURA M ET AL: "THERAPEUTIC EFFECTS OF MILNACIPRAN, A SEROTONIN AND NORADRENALINE REUPTAKE INHIBITOR, ON POST-STROKE DEPRESSION", INTERNATIONAL CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, CLINICAL NEUROSCIENCE PUBLISHERS, LONDON, GB, vol. 17, no. 3, 1 mai 2002 (2002-05-01), pages 121-125, XP008065711, ISSN: 0268-1315, DOI: 10.1097/00004850-200205000-00005 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-8
A	<p>EP 1 767 217 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 28 mars 2007 (2007-03-28) alinéas [0008], [0011]; revendications 3,5-6,11</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-8
A	<p>WO 2011/088331 A1 (FOREST LAB HOLDINGS LTD; SURANA RAHUL [US]; DIVI MURALI [US]; CHHETTRY) 21 juillet 2011 (2011-07-21) le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-8
A	<p>US 2004/162334 A1 (DEREGNAUCOURT JEAN [FR] ET AL) 19 août 2004 (2004-08-19) le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2012/064764

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1767217	A1	28-03-2007	AU 2005260955 A1	19-01-2006
			BR PI0513222 A	29-04-2008
			CA 2573611 A1	19-01-2006
			CN 1984681 A	20-06-2007
			EP 1767217 A1	28-03-2007
			US 2007259865 A1	08-11-2007
			WO 2006006617 A1	19-01-2006
			ZA 200700711 A	30-07-2008

WO 2011088331	A1	21-07-2011	AUCUN	

US 2004162334	A1	19-08-2004	AT 501716 T	15-04-2011
			CN 1750817 A	22-03-2006
			DK 1908461 T3	16-05-2011
			EP 2305225 A1	06-04-2011
			ES 2359441 T3	23-05-2011
			FR 2851163 A1	20-08-2004
			IL 170117 A	17-05-2010
			JP 4515446 B2	28-07-2010
			JP 2006517571 A	27-07-2006
			JP 2010090143 A	22-04-2010
			NZ 575218 A	30-07-2010
			PT 1908461 E	31-05-2011
			SI 1908461 T1	29-04-2011
			US 2004162334 A1	19-08-2004
			ZA 200506566 A	31-05-2006
