

(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  
30 juillet 2009 (30.07.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2009/092892 A2**

(51) Classification internationale des brevets :

A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/282 (2006.01)  
A61P 25/02 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)  
A61K 31/575 (2006.01) A61K 31/475 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/555 (2006.01)

F-92160 Antony (FR). **BERET, Antoine** [FR/FR]; 54,  
chemin de Morgiou, F-13009 Marseille (FR).

(74) Mandataire : **SANTARELLI**; 146, rue de Paradis,  
F-13294 Marseille Cedex 6 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001528

(22) Date de dépôt international :

30 octobre 2008 (30.10.2008)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

07 07625 30 octobre 2007 (30.10.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

**TROPHOS** [FR/FR]; Parc Scientifique de Luminy, Lu-  
miny Biotech Entreprises, Case 931, F-13288 Marseille  
Cedex 9 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **PRUSS,**  
**Rebecca** [FR/FR]; 7, avenue Emile Bodin, F-13260  
Cassis (FR). **BORDET, Thierry** [FR/FR]; Résidence Le  
Parc Bât. A, 6, boulevard Poméon, F-13009 Marseille  
(FR). **ABITBOL, Jean-Louis** [FR/FR]; 1 ter, rue Céline,

(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,  
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, PG, PH, PL, PT,  
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,  
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

(54) Title: NOVEL COMPOSITION FOR TREATING THE SIDE EFFECTS OF ANTICANCER TREATMENTS

(54) Titre : NOUVELLE COMPOSITION POUR TRAITER LES EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS ANTICAN-  
CEREUX

(57) Abstract: The invention relates to novel compositions, in particular pharmaceutical compositions, comprising, as active agents,  
at least one cytotoxic agent and at least one cholest-4-en-3-one oxime derivative.

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouvelles compositions, particulièrement pharmaceutiques, comprenant au moins, comme  
actifs, moins un agent cytotoxique et d'au moins un dérivé d'oxime de cholest-4-èn-3-one.

WO 2009/092892 A2

## Nouvelle composition pour traiter les effets secondaires des traitements anticancéreux.

L'invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques. Plus particulièrement il est fourni, selon l'invention, des compositions pharmaceutiques comprenant comme actifs au moins un agent cytotoxique et au moins l'oxime de cholest-4-èn-3-one ou un de ces dérivés.

Les principaux médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse peuvent être classés selon leur activité. On définit ainsi :

- 10 - les agents cytotoxiques ;
- les hormones et/ou agents bloquant la sécrétion d'hormones ou antagonistes ;
- les modificateurs de la réponse immunitaire ;
- les anticorps monoclonaux.

15 Parmi ces agents, les agents cytotoxiques sont utilisés en vue de détruire la totalité des cellules cancéreuses.

La plupart des agents cytotoxiques interagissent avec l'Acide DesoxyriboNucléique (ADN) cellulaire ou ses précurseurs : ils inhibent la synthèse de l'ADN ou induisent des lésions irréparables de l'ADN. Certains agents cytotoxiques agissent après la phase de transcription : ils interagissent avec des protéines et des enzymes impliquées dans la prolifération/division cellulaire. Les médicaments cytotoxiques ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses, ils agissent aussi sur les cellules normales. C'est de cette non-spécificité que découle leur toxicité.

25 Par ailleurs dans le présent texte, le terme "agent cytotoxique" doit s'entendre comme un agent cytotoxique, avantageusement anticancéreux, éventuellement induisant chez le patient des symptômes des neuropathies périphériques et/ou des dommages au système nerveux.

Il est en effet bien connu qu'une des principales difficultés de la chimiothérapie des tumeurs malignes réside dans le fait que tous les agents cytotoxiques qui se révèlent capables d'inhiber la prolifération des cellules tumorales présentent des effets secondaires toxiques vis-à-vis des cellules normales.

Ainsi sont décrites une toxicité hématologique, gastro-intestinale, dermatologique, un retard de croissance chez l'enfant, une toxicité sur les gonades, une toxicité cardiaque, pulmonaire, hépatique, une néphrotoxicité, une toxicité vésicale, une ototoxicité, une toxicité pour les tissus épithéliaux (veines et muqueuses), ou encore une neurotoxicité, comme par exemple des neuropathies périphériques.

Par neuropathies périphériques, on entend au sens de l'invention les différentes affections médicales du nerf périphérique, en excluant les atteintes de la corne antérieure de la moelle. Les neuropathies périphériques sont distinguées selon trois grands groupes :

- les mononeuropathies définies par l'atteinte d'un seul tronc nerveux ;
- les mononeuropathies multiples caractérisées par une atteinte successive de plusieurs troncs nerveux ;
- et les polyneuropathies distales avec atteinte diffuse et symétrique des quatre membres.

Les signes cliniques comprennent l'amyotrophie, les crampes, les fasciculations et le déficit moteur, l'anesthésie, l'hypoesthésie tactile ou proprioceptive, l'ataxie, l'hypoalgésie, l'anesthésie douloureuse, l'hypoesthésie thermique, les paresthésies, les dysesthésies, l'hyperpathie, l'hyperalgésie, l'allodynie, l'arefléxie, l'hyporefléxie (Stojkovic ; La revue de médecine interne 27, (2006) 302-312),

Les neuropathies périphériques peuvent être, entre autres, causées par les agents cytotoxiques utilisés dans les traitements anti-cancéreux.

Ces neuropathies périphériques peuvent disparaître parfois lorsque la prise desdits médicaments est stoppée. Il faut cependant parfois plusieurs semaines, voire des mois, avant d'observer une amélioration.

A la connaissance de la demanderesse et sans dénigrer les connaissances actuelles, il n'existe aucun traitement satisfaisant contre les symptômes des neuropathies périphériques ou les dommages causés au système nerveux par les agents cytotoxiques, particulièrement les agents cytotoxiques anticancéreux, que ce soit un traitement en association avec ledit traitement anticancéreux, sous la forme d'une composition unique comprenant l'agent cytotoxique et l'agent traitant les symptômes des neuropathies périphériques et/ou les dommages

causés au système nerveux par lesdits agents ou sous la forme de compositions différentes administrées de façons simultanée ou successives. Les effets secondaires indésirables des agents cytotoxiques entraînent en particulier une limitation dans le traitement principal et dans le bénéfice attendu (Wickham, clinical journal of oncology nursing, 11, (3), (2007), 361-376). Par exemple, il est parfois nécessaire de réduire les doses d'anticancéreux lors des prises, ou d'administrer de plus faibles doses plus fréquemment, de perfuser sur des temps plus longs, ou d'espacer les prises, ou encore de stopper le traitement avec un agent en cas de neuropathies périphériques ou pour diminuer les risques de neuropathies périphériques.

Il existe donc un besoin dans le domaine du traitement et/ou de la prévention des neuropathies induites par les agents cytotoxiques, particulièrement dans leur utilisation comme anticancéreux.

C'est l'un des objectifs de la présente invention que de fournir une composition destinée au traitement du cancer, qui dans le même temps prévient et/ou traite les neuropathies périphériques, effet secondaire indésirable et limitant de l'agent cytotoxique utilisé pour le traitement du cancer.

La composition selon l'invention a été élaborée dans ce but en fonction des critères suivants :

- diminution des effets secondaires de type « neuropathies périphériques », engendrés par l'agent cytotoxique ;
- activité cytotoxique dudit agent, particulièrement dudit agent anticancéreux, utilisée inchangée, voire améliorée car du fait de la diminution des effets secondaires, le traitement anticancéreux peut être plus long et/ou les doses administrées peuvent être plus importantes.

La présente invention répond à cette demande. Elle offre des avantages déterminants. En effet, les nouvelles compositions pharmaceutiques de l'invention présentent une activité cytotoxique liée à la quantité d'agent cytotoxique présente dans la composition et retardent la survenue des neuropathies périphériques et/ou diminuent la sensation de douleur induite par ledit agent cytotoxique utilisé.

En effet, de manière inattendue et surprenante la demanderesse a constaté que la neurotoxicité périphérique des agents cytotoxiques, particulièrement ceux

utilisés comme agents anticancéreux, peut diminuer considérablement lorsqu'on administre à l'organisme lesdits agents cytotoxiques sous la forme d'une composition comprenant ledit agent cytotoxique et au moins l'oxime de cholest-4-èn-3-one ou un composé de la famille de l'oxime de cholest-4-èn-3-one.

5           Ainsi, l'invention a pour premier objet une composition, particulièrement une composition pharmaceutique, comprenant au moins un agent cytotoxique, particulièrement un agent cytotoxique anticancéreux et/ou induisant chez le patient des symptômes des neuropathies périphériques et/ou des dommages au système nerveux, préférentiellement un agent cytotoxique anticancéreux  
10 induisant chez le patient des symptômes des neuropathies périphériques et/ou des dommages au système nerveux et au moins l'oxime de cholest-4-èn-3-one ou un de ces dérivés.

Un aspect surprenant de l'invention réside dans le fait que la diminution de la neurotoxicité périphérique a été montrée avec différents agents anticancéreux,  
15 dont on sait que leur mécanisme d'action vis-à-vis du cancer est différent, ainsi que leur mécanisme conduisant à l'apparition des neuropathies périphériques (Wickham, clinical journal of oncology nursing, 11, (3), (2007), 361-376).

Un aspect avantageux de l'invention réside dans le fait que ladite composition pharmaceutique permet de prévenir et/ou traiter les neuropathies  
20 périphériques sans modifier l'efficacité de l'agent cytotoxique.

Selon l'invention, la composition peut comprendre comme agent cytotoxique au moins un agent cytotoxique anticancéreux, éventuellement présentant comme effet secondaire indésirable des neuropathies périphériques. On comprend que la composition selon l'invention peut comprendre comme  
25 agent cytotoxique, plusieurs agents cytotoxiques, particulièrement anticancéreux et/ou présentant comme effet secondaire indésirable des neuropathies périphériques, et très particulièrement des agents cytotoxiques anticancéreux présentant comme effet secondaire indésirable des neuropathies périphériques, ou encore le mélange d'au moins un tel agent avec au moins un autre agent  
30 cytotoxique, éventuellement anticancéreux mais ne présentant pas comme effet secondaire indésirable des neuropathies périphériques.

Préférentiellement selon l'invention, l'agent cytotoxique compris dans la composition selon l'invention pourra être un agent cytotoxique anticancéreux

et/ou présentant comme effet secondaire indésirable des neuropathies périphériques, et très avantageusement un agent cytotoxique anticancéreux présentant comme effet secondaire indésirable des neuropathies périphériques.

5 Dans le même ordre d'idée, on comprend que la composition, particulièrement la composition pharmaceutique, selon l'invention, peut comprendre un ou plusieurs composés de la famille de l'oxime de cholest-4-èn-3-one.

10 A titre d'agent cytotoxique, particulièrement d'agent cytotoxique anticancéreux connu pour provoquer des neuropathies périphériques, on peut particulièrement citer les dérivés du platine, notamment le cisplatine et ses dérivés, comme la carboplatine et l'oxaliplatine, les alcaloïdes de la pervenche (alcaloïdes vinca) notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine ou encore la vinorelbine, ou les taxanes, comme le paclitaxel ou le docétaxel.

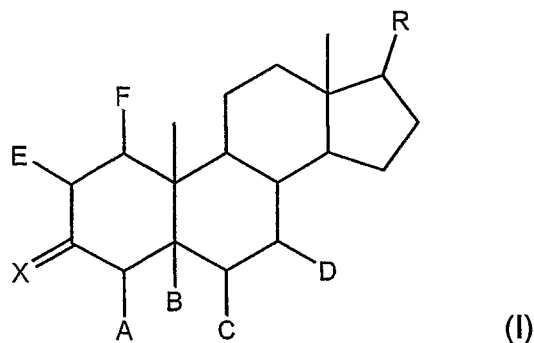
Ces agents sont utilisés de façon préférée selon l'invention.

15 Comme indiqué précédemment, ces agents peuvent être utilisés selon l'invention, seuls ou associés entre eux ou associés à un autre agent cytotoxique, particulièrement un agent cytotoxique anticancéreux, très particulièrement à au moins un autre agent cytotoxique, particulièrement un autre agent cytotoxique anticancéreux ne présentant pas comme effet  
20 secondaire des neuropathies périphériques.

Un effet tel que recherché peut être obtenu lorsque la composition selon l'invention comprend comme principe actif en plus du ou des agents cytotoxiques, au moins un composé répondant à la formule I, particulièrement l'oxime de la cholest-4-èn-3-one.

25 Ces composés de formule I, particulièrement l'oxime de cholest-4-èn-3-one et leurs dérivés qui diminuent ou traitent les neuropathies périphériques, sont décrits dans les demandes internationales WO 2004/082581 et WO 2007/080270.

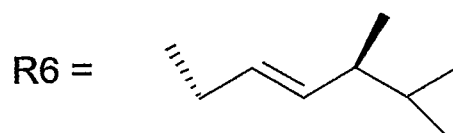
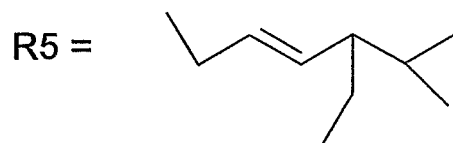
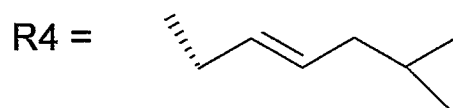
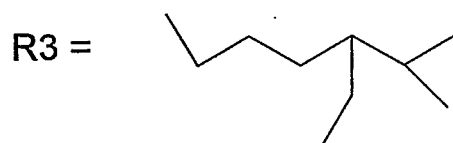
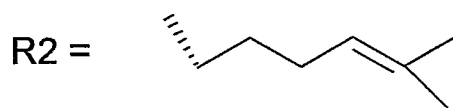
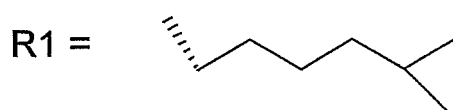
30 Ainsi, l'invention concerne une composition, particulièrement une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins :  
un composé de formule I



dans laquelle

X représente un groupement =N-OH,

R représente un groupement choisi parmi



5

A représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec B une liaison carbone-carbone,

B représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou ensemble avec A une liaison carbone-carbone,

10 C représente un atome d'hydrogène, un groupement cétone ou un groupement oxime (=NOH), ou ensemble avec D une liaison carbone-carbone,

D représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec C une liaison carbone-carbone,

E représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec F une liaison carbone-carbone,

F représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec E une liaison carbone-carbone,

5 ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, ou l'un de ses esters ou l'un des sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables desdits esters, et au moins un agent cytotoxique, particulièrement un agent cytotoxique anticancéreux.

Les sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent  
10 être par exemple des sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou *para*-toluène sulfoniques, ou  
15 carboxyliques.

Par esters on entend selon l'invention les esters d'oxime qui peuvent être préparés par des techniques connues de l'homme du métier, par exemple par une réaction d'estérification entre un acide et l'hydroxy-imine (ou oxime). A titre d'exemple d'esters d'oxime, on peut citer des acétates, propionates, oxalates,  
20 succinates, tartrates, fumarates, malonates, ou encore des méthanesulfonates, éthanesulfonates ou encore des phosphates. Le terme esters d'oxime peut également représenter des esters hydrolysables *in vivo* par exemple par voie métabolique.

Il est entendu selon l'invention que le groupement oxime représente les deux  
25 isomères syn et anti en mélange ou l'un ou l'autre isolé.

Avantageusement, on utilise selon l'invention au moins un composé de formule I choisi parmi les composés pour lesquels X représentant un groupement oxime (=NOH) alors :

- A représente ensemble avec B une liaison carbone-carbone, C, D,  
30 représentent un atome d'hydrogène, E, F représentent un atome d'hydrogène ou ensemble une liaison carbone-carbone et R a la signification R1,

- A représente ensemble avec B une liaison carbone-carbone, C, D représentent un atome d'hydrogène, E, F représentent un atome d'hydrogène et R

a la signification R2 ou R3 ou R4,

- A représente ensemble avec B une double liaison, C représente ensemble avec D une liaison carbone-carbone, E, F représentent un atome d'hydrogène et R a la signification R1 ou R6,

5 - A représente ensemble avec B une double liaison, C représente ensemble avec D une liaison carbone-carbone, E représente ensemble avec F, une liaison carbone-carbone et R a la signification R1,

- E représente ensemble avec F une double liaison, C, D, A, B représentent un atome d'hydrogène et R a la signification R1,

10 ou l'un de ses sels d'addition avec les acides acceptables, ou l'un de ses esters ou l'un des sels d'addition avec les acides acceptables desdits esters.

Encore plus avantageusement selon l'invention, le composé de formule I peut être choisi parmi l'oxime de cholestan-3-one, l'oxime de la cholest-4-èn-3-one, l'oxime de cholest-1,4-dièn-3-one, très préférentiellement l'oxime de la cholest-4-èn-3-one, ou l'oxime de cholest-1,4-dièn-3-one ou un de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, ou un de leurs esters, ou un des esters des sels d'addition.

Très préférentiellement le composé de formule I utilisé selon l'invention est l'oxime de la cholest-4-èn-3-one.

20 Il est entendu selon l'invention que le groupement oxime représente les deux isomères syn et anti en mélange ou isolé.

Selon l'invention l'agent cytotoxique, particulièrement l'agent cytotoxique anticancéreux, très particulièrement l'agent ayant comme effet secondaire indésirable des neuropathies périphériques peut être un agent choisi parmi tous les agents cytotoxiques connus, particulièrement les agents cytotoxiques anticancéreux, plus particulièrement les agents ayant comme effet secondaire indésirable des neuropathies périphériques. On citera particulièrement le cisplatine et ses dérivés, comme la carboplatine et l'oxaliplatine, les alcaloïdes de la pervenche (vinca), comme la vinblastine, la vincristine, la vindésine et la vinorelbine, ou encore les taxanes, comme le docétaxel et le paclitaxel.

30 De façon préférée, l'oxaliplatine, la carboplatine, le cisplatine, la vinblastine, la vincristine ou le paclitaxel pourront être utilisés selon l'invention.

De façon très préférentielle, on utilisera selon l'invention l'oxaliplatine, la

vincristine ou le paclitaxel.

Le terme "agent cytotoxique ayant comme effet indésirable des neuropathies périphériques" désigne tout agent cytotoxique, particulièrement tout agent cytotoxique anticancéreux qui, au cours du traitement, provoque chez le patient des neuropathies périphériques.

La composition selon l'invention peut se présenter sous différentes formes comme par exemple une seule composition comprenant les différents composés utilisés selon l'invention, mais également sous la forme de deux ou plusieurs compositions comprenant chacune au moins un des différents composés utilisés selon l'invention, que lesdites compositions soient administrées simultanément ou successivement.

Préférentiellement selon l'invention, la composition s'entendra comme une composition unique comprenant au moins les deux composés utilisés selon l'invention.

Par "composition pharmaceutique", on entend dans la présente invention, une composition dont les composants sont pharmaceutiquement acceptables. Par exemple, lorsqu'on envisage une administration orale, les composants sont appropriés ou acceptables pour une administration orale.

Dans la composition selon l'invention, les composés peuvent être avantageusement présents à des doses physiologiquement efficaces.

Ainsi par exemple selon une forme de réalisation de l'invention, l'agent cytotoxique et/ou l'oxime de la cholest-4-èn-3-one ou l'un de ces dérivés peuvent être chacun dans la composition en une quantité comprise entre 0,1 et 2000 mg/ml.

Selon une autre forme de réalisation de l'invention, l'agent cytotoxique et/ou l'oxime de la cholest-4-èn-3-one ou l'un de ces dérivés peuvent être dans la composition en un rapport agent cytotoxique / oxime de la cholest-4-èn-3-one ou dérivés, compris entre 0,1 et 300.

Selon enfin une autre forme de réalisation, préférée, l'agent cytotoxique et/ou l'oxime de la cholest-4-èn-3-one ou l'un de ces dérivés peuvent être chacun dans la composition en une quantité comprise entre 0,1 et 2000 mg/ml et en un rapport agent cytotoxique / oxime de la cholest-4-èn-3-one ou dérivés, compris entre 0,1 et 300.

Parmi les compositions selon l'invention, on peut citer à titre de compositions préférées une composition comprenant de l'oxime de la cholest-4-èn-3-one et de l'oxaliplatine, une composition comprenant de l'oxime de la cholest-4-èn-3-one et de la vincristine ou encore une composition comprenant de  
5 l'oxime de la cholest-4-èn-3-one et du paclitaxel.

La composition selon la présente invention peut être utilisée chez les mammifères, plus précisément chez l'homme.

Selon l'invention, les composés de la composition peuvent être sous une forme galénique commune.

10 Selon l'invention encore, chacun des composés de la composition peut se présenter sous une forme galénique identique à celle de l'autre composé ou différente.

On comprend donc que quand selon l'invention, les composés de la composition sont dans une forme galénique commune, ils seront administrés  
15 simultanément et selon la même voie d'administration.

On comprend également que quand selon l'invention, chacun des composés de la composition est dans une forme galénique identique à celle de l'autre composé, ou différente, ils peuvent être administrés soit de manière  
20 simultanée soit de manière successive, selon des voies d'administration identiques ou différentes.

De façon préférentielle, l'agent cytotoxique peut être administré de façon journalière ou avec un laps de temps inférieur ou supérieur à un jour entre deux prises, ce laps de temps pouvant varier au cours du traitement. De façon  
25 préférée, le composé de formule I peut être pris de façon journalière, avant, pendant ou après une prise d'anticancéreux, ou avant, pendant et après, ou encore, avant et pendant, avant et après, ou pendant et après une prise de l'agent cytotoxique . Il peut aussi être envisagé que l'agent cytotoxique soit changé au cours du traitement d'un même patient, afin d'obtenir un effet anticancéreux optimisé.

30 A titre de médicaments, l'oxime de la cholest-4-èn-3-one ou l'un de ces dérivés, particulièrement les composés répondant à la formule I, leurs esters, leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables ainsi que les sels d'additions avec les acides pharmaceutiquement acceptables desdits esters

peuvent être formulés pour la voie digestive ou parentérale.

Les médicaments selon l'invention peuvent comprendre en outre au moins un autre ingrédient thérapeutiquement actif, qu'il soit actif sur la même pathologie ou sur une pathologie différente, pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps, notamment lors d'un traitement chez un sujet atteint de cancer.

Selon l'invention, la composition peut en outre comprendre un (ou plusieurs) excipient(s) ou véhicule(s) physiologiquement acceptable(s), inerte(s), c'est à dire pharmaceutiquement inactifs et non toxiques. On peut citer par exemple des solutions salines, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Les compositions selon l'invention peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc.

Les compositions selon l'invention peuvent être formulées sous forme de suspension injectable, de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il peut être envisagé que l'un des composés actifs de la composition selon l'invention soit formulé dans une solution injectable, alors que l'autre ou les autres soit(ent) dans une forme par exemple de gélule pour administration orale.

L'administration peut être réalisée par toute méthode connue de l'homme du métier, de préférence par voie orale ou par injection, typiquement par voie intra-péritonéale, intra-cérébrale, intra-thécale, intra-veineuse, intra-artérielle, intra-musculaire ou sous-cutané. De façon préférée, l'agent anticancéreux sera administré par voie intra-veineuse et le composé de formule I sera administré par voie orale.

Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée, ou de manière générale la dose à administrer, peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie, du mode

d'administration, etc. Il est entendu que des administrations répétées peuvent être réalisées, éventuellement en combinaison avec d'autres ingrédients actifs et/ou tout véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique (tampons, solutions saline, isotonique, en présence d'agents stabilisants, etc.).

5 L'invention est utilisable chez les mammifères, notamment chez l'être humain.

En général les doses journalières des composés seront les doses minimales pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité. Les doses dépendront de multiples facteurs, en particulier de la voie d'administration, de la durée  
10 d'administration, du moment de l'administration, de la vitesse d'élimination du composé, du ou des différents produits utilisés en combinaison avec le composé, de l'âge, du poids et de la condition physique du patient, ainsi que de son histoire médicale, et de toutes autres informations connues en médecine.

Les doses des composés anticancéreux et des composés de formule I et par  
15 exemple de l'oxime de cholest-4-èn-3-one seront en général comprises entre 0,001 à 100 mg par kilo par jour pour l'homme.

Si nécessaire, la dose journalière peut être administrée en deux, trois, quatre, cinq, six ou plus, prises par jour ou par sous-doses multiples administrées par intervalles appropriés pendant la journée.

20 Il est également entendu que le traitement anticancéreux pourra correspondre à une prise non journalière, comme il est habituellement pratiqué avec les composés anticancéreux de l'invention.

L'invention a encore pour objet l'utilisation de la composition selon l'invention pour la fabrication d'un médicament cytotoxique destiné à traiter le  
25 cancer tout en prévenant et/ou traitant les effets secondaires de type neuropathies périphériques provoqués par le traitement anticancéreux.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation de la composition selon l'invention pour la fabrication d'un médicament cytotoxique destiné à prévenir et/ou traiter les effets secondaires de type neuropathies périphériques provoqués par le  
30 traitement anticancéreux.

Un autre objet est une méthode pour prévenir la survenue d'effets secondaires de type neuropathies périphériques lors de traitements anticancéreux, en appliquant une composition selon l'invention.

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins l'oxime de la cholest-4-èn-3-one ou un des ses dérivé, particulièrement un composé de formule I, en association avec un agent cytotoxique tel que décrit précédemment pour la fabrication d'un médicament destiné à améliorer les effets secondaires d'un traitement anticancéreux.

L'invention a encore pour objet un kit pharmaceutique pour le traitement du cancer, incluant au moins un composé anticancéreux cytotoxique et au moins un composé de formule I.

Les exemples qui suivent illustrent la présente demande.

Exemple 1 : Effet de l'oxime de cholest-4-èn-3-one sur les neuropathies induites par le sulfate de vincristine.

L'effet de l'oxime de cholest-4-èn-3-one sur l'allodynie tactile induite par des doses cumulées de sulfate de vincristine a été évalué chez le rat.

#### Méthodes

Des rats males adultes WISTAR de 250 g environ ont été utilisés. Le sulfate de vincristine a été injecté par voie intraveineuse à 200µg/kg les jours 1, 4 et 6 (dose totale cumulée de 600µg/kg). Les seuils de retraitement de la patte de l'animal à des stimulations mécaniques non nocives ont été mesurées chez les rats les jours 0, 3, 5, 7 et ensuite tous les jours du jour 10 au jour 14.

L'oxime de cholest-4-èn-3-one (10, 30 et 100 mg/kg une fois par jour) a été administrée par voie orale du jour 10 au jour 14 et les seuils de retraitement de la patte ont été mesurés 4h après l'administration de l'oxime de cholest-4-èn-3-one. 8 rats ont été utilisés par dose testée.

Le dernier jour du traitement (jour 14), immédiatement après le test, des échantillons de plasma ont été obtenus sur 3 rats de chaque groupe traité avec l'oxime de cholest-4-èn-3-one ou le véhicule pour des études de pharmacocinétique.

Les seuils de stimulations mécaniques auxquels les animaux retirent leur patte arrière aux stimulations mécaniques ont été mesurés en utilisant un Dynamic Plantar Aesthesiometer (Ugo Basile, Italie). Brièvement, dans une pièce à température contrôlée (22°C environ) chaque animal a été placé dans une boîte cubique transparente en perspex (22 x 16,5 x 14 cm) contenant un sol grillagé métallique donnant accès au dessous de ses pattes et est laissé pendant

15 minutes avant le test pour s'acclimater. Un stimulus mécanique a été appliqué à la patte arrière gauche à l'aide d'un filament inoxydable (0.5 mm de diamètre) exerçant une force augmentant de façon linéaire (2,5g/sec). La force (g) à laquelle l'animal retire sa patte a été automatiquement enregistrée. Chaque seuil de retraitement de patte a été calculé comme la moyenne de trois tests consécutifs réalisés à 5 minutes d'intervalle par un expérimentateur méconnaissant les traitements appliqués à chacun des animaux. Une limite à 50g a été imposée pour prévenir des dommages aux tissus.

Une solution stock d'oxime de cholest-4-èn-3-one dans l'huile de maïs a été préparée le premier jour de l'expérimentation et administrée une fois par jour par gavage oral (5ml/kg). L'oxime de cholest-4-èn-3-one a été réduite en une fine poudre et mixée avec la quantité nécessaire de véhicule pour obtenir des concentrations de 0,2, 6 et 20 mg/ml, l'ensemble est ensuite homogénéisé par agitation magnétique pendant au moins 10 minutes. Des solutions stocks ont été conservées à 4°C entre les administrations. Une analyse statistique a été réalisée en utilisant une ANOVA à deux voies suivie par un test de Tukey pour comparer l'effet du composé test par rapport au véhicule.

### Résultats

Une allodynie tactile s'est développée dans les deux premiers jours suivant la première injection de vincristine (jour 3,  $P = 0,015$ ). Ceci a été plus prononcé le jour après la deuxième injection (jour 5,  $P < 0,001$ ) et a été totalement établi après la troisième injection (jour 7,  $p < 0,001$ ). L'allodynie est restée significative jusqu'à 8 jours après la dernière injection de vincristine (jour 7-14,  $P < 0,001$ ).

L'administration orale d'une dose unique d'oxime de cholest-4-èn-3-one a annulé de façon significative l'allodynie induite par la vincristine à la plus forte dose (100 mg/kg), en comparaison avec les animaux traités avec le véhicule (jour 10,  $P < 0,001$ ) alors que les plus faibles doses ne produisent pas d'effet significatif anti-allodynique le premier jour de l'administration (jour 10, 10 mg/kg,  $p = 0,086$  ; 30 mg/kg,  $P = 0,232$ ). Un traitement journalier avec l'oxime de cholest-4-èn-3-one (10, 30 et 100 mg/kg) à partir des jours 11 à 14 (donc du deuxième au dernier jour d'administration d'oxime de cholest-4-èn-3-one) annule de façon significative l'allodynie induite par la vincristine ( $P < 0,05$  dans tous les cas).

Exemple 2 : Effet de l'oxime de cholest-4-èn-3-one sur l'hypersensibilité

douloureuse dans un modèle de rat présentant des neuropathies induites par le paclitaxel.

#### Animaux

Des rats males adultes Sprague-Dawley ont été utilisés.

5 Le paclitaxel (6 mg/ml dans un mélange 50:50 de Cremophor et éthanol) a été dilué juste avant utilisation avec une solution de chlorure de sodium 0,9‰ à une concentration de 2 mg/ml et injecté par voie intrapéritonéale dans un volume de 1 ml/kg les jours 0, 2, 4 et 6.

10 Des solutions fraîches d'oxime de cholest-4-èn-3 one (Sigma) dans de l'huile de maïs ont été préparées chaque semaine à une concentration de 0,6 ou 6,0 mg/ml. Cette solution a été apportée à l'animal par gavage oral dans un volume de 5ml/kg.

Trois groupes de 12 animaux traités au paclitaxel ont été formés :

15 - groupe 1 : oxime de cholest-4-èn-3-one à 3 mg/kg per os, de façon journalière pendant 17 jours (jour(-1)-jour(15), commençant le jour avant la première injection de paclitaxel et continuant pendant 9 jours après la dernière injection de paclitaxel). Les jours où l'oxime de cholest-4-èn-3-one et le paclitaxel ont du être administrés, l'oxime de cholest-4-èn-3-one est apporté à 9h, et le paclitaxel à 13h ;

20 - groupe 2 : idem ci-dessus excepté que l'oxime de cholest-4-èn-3-one est apporté à 30 mg/kg ;

- groupe 3 : idem ci-dessus excepté que les animaux ont reçu un volume identique de véhicule (huile de maïs) ;

25 Les animaux ont été habitués à l'environnement du test pendant 3 jours séparés et ensuite 3 sessions par jour ont été organisées pour établir la réponse normale à une stimulation avec Frey Hairs (VFH) exerçant 4g ou 15g de pression (4gVFH ou 15gVFH). Les rats normaux se retirent rarement d'une stimulation avec 4gVFH ; ainsi, une augmentation de réponse post traitement au paclitaxel est un signe d'allodynie mécanique. Les rats normaux se retirent d'une  
30 stimulation avec 15gVFH 10-20% du temps ; ainsi une fréquence de réponse augmentée à ce stimulus indique une hyperalgésie mécanique.

Les animaux ont été positionnés dans des cages contenant un sol grillagé métallique donnant accès au dessous des pattes des animaux. Chaque stimulus

mécanique a été appliqué au milieu du talon de la patte arrière gauche. La présence ou l'absence de retrait de la patte a été noté. Ceci a été répété 5 fois sur chaque patte arrière et les réponses de l'animal ont été résumées en un pourcentage de réponse (5 retraits de la patte à une stimulation de 15gVFH correspondaient à un score de 50%).

Les rats ont été habitués à l'environnement du test pendant 3 jours. Des tests de niveau de référence de sensibilité à 4g et 15gVFH ont été réalisés pendant 3 jours consécutifs ; la moyenne des deux derniers correspondait au niveau de sensibilité avant le traitement au paclitaxel. Les tests comportementaux pour tester les effets du paclitaxel commencèrent le jour 16 et furent répétés les jours 19, 22, 25, 28, 31, 35 et 40, par un expérimentateur ne connaissant pas les traitements appliqués à chacun des animaux.

Les valeurs d'aire sous la courbe ont été calculées pour chaque groupe pendant la période de D16 à D40 (du début de l'apparition de la douleur due au paxlitaxel jusque la fin de l'expérience). Les valeurs d'AUC ont été analysées avec une ANOVA suivie de comparaison « par paire » au groupe ayant reçu le véhicule par le test t de Dunnet.

### Résultats

Les animaux traités au paclitaxel qui ont reçu le véhicule développent de l'allodynie mécanique et de l'hyperalgésie mécanique de façon significative qui sont devenues apparentes le jour 16 et ont persisté pendant les 40 jours d'observation.

Les doses 3mg/kg et 30 mg/kg d'oxime de cholest-4-èn-3-one ont inhibé de façon significative ( $p < 0,01$ ) le développement de l'allodynie et de l'hyperalgésie mécaniques. L'amplitude de l'effet observé avec les deux doses était pratiquement identique (59-53% anti-allodynie et 45-40% anti-hyperalgésie pour 3mg/kg et 30 mg/kg respectivement). L'anti-allodynie et l'anti-hyperalgésie étaient apparentes lors du premier jour test (jour 16) et ont persisté tout au long de l'expérience.

Exemple 3 : Effet de l'oxime de cholest-4-èn-3-one sur les neuropathies induites par l'oxaliplatine.

L'effet de l'oxime de cholest-4-èn-3-one sur l'allodynie au froid induite par des doses cumulées d'oxaliplatine a été évalué chez le rat.

## Méthodes

Des rats males adultes Sprague-Dawley de 150 g environ ont été utilisés. L'oxaliplatine a été injecté par voie intra-péritonéale à 3 mg/kg trois fois par semaine et pendant trois semaines (dose totale cumulée de 27 mg/kg). Les  
5 temps de retraitement de la patte ainsi que l'amplitude de la réponse de l'animal à des stimulations thermiques non nocives à l'aide d'une goutte d'acétone ont été mesurées chez les rats avant et après traitement par l'oxaliplatine les jours 1 et 18, respectivement, et ensuite chaque jour de traitement par l'oxime de cholest-4-èn-3-one, du jour 22 au jour 25.

10 L'oxime de cholest-4-èn-3-one (1, 10 et 100 mg/kg une fois par jour) a été administrée par voie orale du jour 22 au jour 25 et les seuils de retraitement de la patte ont été mesurés 4h après l'administration de l'oxime de cholest-4-èn-3-one. 7 à 9 rats ont été utilisés par dose testée.

Le premier et le dernier jour du traitement (jour 22 et jour 25,  
15 respectivement), immédiatement après le test, des échantillons de plasma ont été obtenus sur 4 rats de chaque groupe traité avec l'oxime de cholest-4-èn-3-one pour des études de pharmacocinétique.

Pour chaque animal, les temps de réaction auxquels les animaux retirent leur patte arrière suite au dépôt de la goutte d'acétone ont été calculés comme la  
20 moyenne de six tests consécutifs réalisés à 5 minutes d'intervalle par un expérimentateur méconnaissant les traitements appliqués à chacun des animaux. Une limite de 20 secondes a été imposée. L'amplitude de la réponse à la goutte d'acétone a été scorée sur une échelle de 0 à 3 : 0 (pas de réponse) ; 1 (rapide retrait de la patte) ; 2 (retrait prolongé de la patte) ; 3 (retrait répété de la  
25 patte avec léchage et/ou morsure). Le score de chacun des six tests a été cumulé.

Une solution stock d'oxime de cholest-4-èn-3-one dans l'huile de maïs a été préparée le premier jour de l'expérimentation et administrée une fois par jour par gavage oral (5ml/kg). L'oxime de cholest-4-èn-3-one a été réduite en une fine  
30 poudre et mixée avec la quantité nécessaire de véhicule pour obtenir des concentrations de 0.2, 2 et 20 mg/ml, l'ensemble est ensuite homogénéisé par agitation magnétique pendant au moins 10 minutes. Des solutions stocks ont été conservées à 4°C entre les administrations. Une analyse statistique a été

réalisée en utilisant une ANOVA à deux voies suivie par un test de Bonferroni pour comparer l'effet du composé test par rapport au véhicule.

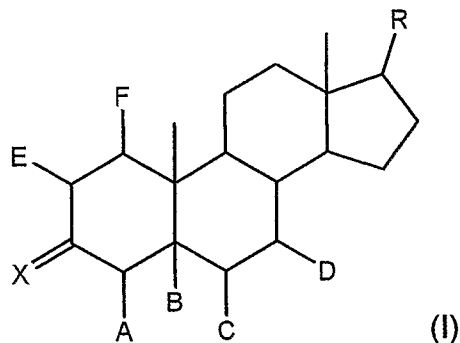
#### Résultats

Après trois semaines d'administration d'oxaliplatine, une allodynie au froid  
5 s'est développée (jour 18,  $P < 0,001$ ).

L'administration orale d'une dose unique d'oxime de cholest-4-èn-3-one a  
réduit de façon significative l'allodynie induite par l'oxaliplatine à la plus forte  
dose (100 mg/kg), en comparaison avec les animaux traités avec le véhicule  
(jour 22,  $P < 0,05$ ). L'effet anti-allodynique de l'oxime de cholest-4-èn-3-one à la  
10 dose de 100 mg/kg a perduré après un traitement journalier des jours 22 à 25.  
L'administration de plus faibles doses d'oxime de cholest-4-èn-3-one ne produit  
pas d'effet significatif anti-allodynique le premier jour de l'administration. A partir  
du troisième jour d'administration, les doses plus faibles d'oxime de cholest-4-èn-  
3-one (1 et 10 mg/kg) ont réduit de façon significative l'allodynie au froid induite  
15 par l'oxaliplatine (jour 24,  $P < 0,05$ ).

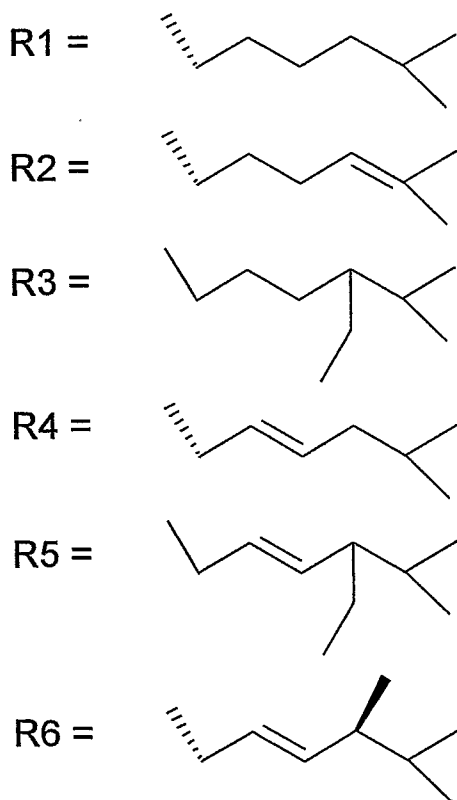
**REVENDEICATIONS**

1. Composition, avantageusement pharmaceutique, comprenant au moins un agent cytotoxique, et au moins l'oxime de cholest-4-èn-3-one ou un de ces dérivés.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins :  
un composé de formule I



dans laquelle

- 10 X représente un groupement =N-OH,
- R représente un groupement choisi parmi



A représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec B une liaison carbone-carbone,

B représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou ensemble avec A une liaison carbone-carbone,

5 C représente un atome d'hydrogène, un groupement cétone ou un groupement oxime (=NOH), ou ensemble avec D une liaison carbone-carbone,

D représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec C une liaison carbone-carbone,

10 E représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec F une liaison carbone-carbone,

F représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec E une liaison carbone-carbone,

15 ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, ou l'un de ses esters ou l'un des sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables desdits esters, et au moins un agent cytotoxique.

3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé de formule I est choisi parmi les  
20 composés pour lesquels X représentant un groupement oxime (=NOH) alors :

- A représente ensemble avec B une liaison carbone-carbone, C, D, représentent un atome d'hydrogène, E, F représentent un atome d'hydrogène ou ensemble une liaison carbone-carbone et R a la signification R1,

25 - A représente ensemble avec B une liaison carbone-carbone, C, D représentent un atome d'hydrogène, E, F représentent un atome d'hydrogène et R a la signification R2 ou R3 ou R4,

30 - A représente ensemble avec B une double liaison, C représente ensemble avec D une liaison carbone-carbone, E, F représentent un atome d'hydrogène et R a la signification R1 ou R6,

- A représente ensemble avec B une double liaison, C représente ensemble avec D une liaison carbone-carbone, E représente ensemble avec F, une liaison carbone-carbone et R a la signification R1,

- E représente ensemble avec F une double liaison, C, D, A, B représentent un atome d'hydrogène et R a la signification R1, ou l'un de ses sels d'addition avec les acides acceptables, ou l'un de ses esters ou l'un des sels d'addition avec les acides acceptables desdits esters.

- 5 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé de formule I est choisi parmi l'oxime de cholestan-3-one, l'oxime de la cholest-4-èn-3-one, l'oxime de cholest-1,4-dièn-3-one, très préférentiellement l'oxime de la cholest-4-èn-3-one, ou l'oxime de cholest-1,4-dièn-3-one ou un de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, ou un de leurs esters, ou un des esters des sels d'addition.
- 10 5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule I est l'oxime de la cholest-4-èn-3-one.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'agent cytotoxique est un agent cytotoxique anticancéreux et/ou induisant chez le patient des symptômes des neuropathies périphériques et/ou des dommages au système nerveux, préférentiellement un agent cytotoxique anticancéreux induisant chez le patient des symptômes des neuropathies périphériques et/ou des dommages au système nerveux.
- 15 7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'agent cytotoxique est choisi parmi le cisplatine ou ses dérivés, les alcaloïdes de la pervenche (vinca) ou les taxanes.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le dérivé de cisplatine est choisi parmi la carboplatine ou l'oxaliplatine.
- 20 9. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'alcaloïde de la pervenche est choisi parmi la vinblastine, la vincristine, la vindésine et la vinorelbine.
10. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le taxane est choisi parmi le docétaxel et le paclitaxel.
- 25 11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que l'agent cytotoxique est choisi parmi l'oxaliplatine, la carboplatine, le cisplatine, la vinblastine, la vincristine ou le paclitaxel.
- 30

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que l'agent cytotoxique est choisi parmi l'oxaliplatine, la vincristine ou le paclitaxel.
- 5 13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que l'agent cytotoxique et/ou l'oxime de la cholest-4-èn-3-one ou l'un de ces dérivés sont chacun en une quantité comprise entre 0,1 et 2000 mg/ml.
- 10 14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que l'agent cytotoxique et/ou l'oxime de la cholest-4-èn-3-one ou l'un de ces dérivés sont en un rapport agent cytotoxique / oxime de la cholest-4-èn-3-one dérivés, compris entre 0,1 et 300.
- 15 15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que l'agent cytotoxique et/ou l'oxime de la cholest-4-èn-3-one ou l'un de ces dérivés sont chacun en une quantité comprise entre 0,1 et 2000 mg/ml et dans un rapport composé anticancéreux / oxime de la cholest-4-èn-3-one ou dérivés, compris entre 0,1 et 300.
- 20 16. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'oxime de la cholest-4-èn-3-one et de la vincristine.
- 25 17. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'oxime de la cholest-4-èn-3-one et de l'oxaliplatine.
18. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'oxime de la cholest-4-èn-3-one et du paclitaxel.
- 30 19. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que les composés de ladite composition sont sous une forme galénique identique ou différente.
20. Utilisation d'une composition telle que décrite à l'une quelconque des revendications 1 à 19, pour la fabrication d'un médicament cytotoxique destiné à traiter le cancer tout en prévenant et/ou traitant les effets secondaires de type neuropathies périphériques provoqués par le traitement anticancéreux.

21. Utilisation d'une composition telle que décrite à l'une quelconque des revendications 1 à 19, pour la fabrication d'un médicament cytotoxique destiné à prévenir et/ou traiter les effets secondaires de type neuropathies périphériques provoquées par le traitement anticancéreux.