

(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
6 septembre 2013 (06.09.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/128087 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2013/000051
- (22) Date de dépôt international :
25 février 2013 (25.02.2013)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
12/00580 28 février 2012 (28.02.2012) FR
- (71) Déposant : DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA
[FR/FR]; 79 Rue de Miromesnil, F-75008 Paris (FR).
- (72) Inventeurs : **LEBON, Christophe**; 2 Chemin de la Bénédicte, F-28260 Rouvres (FR). **SUPLIE, Pascal**; 11 Rue du 8 Mai 1945, F-27400 Montauve (FR). **LEBOEUF, Fabrice**; 9 Rue de la Poudrière, F-54130 Saint-Max (FR). **JUNG, Jennifer**; 1 Route de Villers, F-54380 Dieulouard (FR). **DESCHAMPS, Frantz**; 13 Rue Jacquinet, F-54000 Nancy (FR).
- (74) Mandataire : **GALLOCHAT, Alain**; 39 Rue du Clos de Paris, F-95170 Deuil-la-Barre (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, PA, 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), eurasien (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).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : PROCESS FOR OBTAINING A MODAFINIL-BASED PHARMACEUTICAL COMPOSITION, RESULTING PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) Titre : PROCÉDÉ D'OBTENTION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE À BASE DE MODAFINIL, COMPOSITION PHARMACEUTIQUE AINSI OBTENUE ET SON APPLICATION

(57) Abstract : The present invention relates to a novel process for obtaining a modafinil-based pharmaceutical composition. This process consists in solubilizing S-modafinil in a fluid in the supercritical state, and then, after reducing the pressure of said fluid, in recovering said S-modafinil by absorbing it at the surface of a substrate which is in the form of granules. Said fluid may be CO₂ or another solvent and the substrate may be anhydrous lactose or mannitol. Use of the pharmaceutical composition in cases where increased vigilance in the short term and over a brief period of time is required in the person taking said pharmaceutical composition.

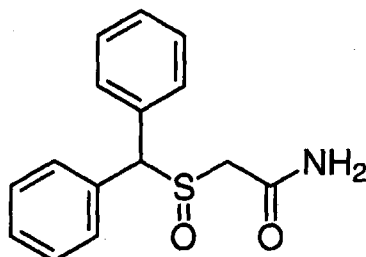
(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau procédé d'obtention d'une composition pharmaceutique à base de modafinil. Ce procédé consiste à solubiliser le S modafinil dans un fluide à l'état supercritique puis après détente dudit fluide à récupérer le dit S modafinil en le faisant absorber en surface par un support se présentant sous forme de granules. Ledit fluide peut être le CO₂ ou un autre solvant et le support le lactose anhydre ou le mannitol. Application de la composition pharmaceutique dans les cas où une vigilance accrue à court terme et sur une brève période est requise chez le consommateur de ladite composition pharmaceutique.



WO 2013/128087 A1

Procédé d'obtention d'une composition pharmaceutique à base de modafinil, composition pharmaceutique ainsi obtenue et son application

Le modafinil est le 2-[(diphénylméthyl)sulfinyl]acétamide, la formule moléculaire est C₁₅H₁₅NO₂S et sa formule développée :



5

En 1970 les dérivés benzhydryl sulfinyl ont été développés en France par les laboratoires pharmaceutiques Lafon. En 1986, l'Adrafinil a été testé dans le traitement de la narcolepsie et abandonné en raison de problèmes d'ordre gastro-intestinal, de phénomène de rash et d'importantes allergies cutanées. Le modafinil est un médicament éveillant utilisé en Europe depuis 1992 ; il augmente les niveaux d'éveil et de vigilance diurne et ainsi est actuellement prescrit dans le traitement de la narcolepsie. Le mode d'action n'est pas totalement expliqué mais fait intervenir une inhibition de la recapture de la noradrénaline au niveau des noyaux inducteurs de sommeil du noyau ventrolatéral optique ; il présenterait également un effet agoniste alpha 1 adrénergique, un effet positif sur la transmission glutamatergique et il se lie au transporteur de la dopamine et en diminue la recapture.

15

Il est commercialisé sous les noms de Modiodal, Provigil et Alertec. La dose administrée varie d'une prise de 100 mg à deux prises de 200 mg par jour ; la demi-vie d'élimination est d'environ 14 heures chez l'homme.

20

Le modafinil est distribué sous sa forme racémique qui présente un centre chiral qui est en fait un atome de soufre ; il existe cependant deux isomères optiquement actifs : l'énantiomère dextrogyre et la forme lévogyre, ces deux formes étant a priori présentes en quantité égale dans le racémique.

25

Les deux énantiomères ont la même activité pharmacologique chez l'animal. Cependant chez l'homme, l'énantiomère lévogyre (R) présente une demi-vie de 10 à 14 heures ; l'énantiomère dextrogyre (S) présente quant à lui une demi-vie de 3 à 4 heures [réf biblio : Wong et al., J.Clin. pharmacol.,39 :30-40(1999) ; Wong et al., J.Clin. pharmacol.,39 : 281-288(1999) ; Robertson et al., Clin Pharmacokinet.,42 : 123-137 (2003)].

Après administration, l'énantiomère R présenterait une AUC supérieure au racémique et une moindre variabilité des taux plasmatiques.

Le modafinil est utilisé dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans catalepsie. La somnolence diurne excessive se caractérise par une difficulté à rester éveillé et une augmentation des endormissements survenant à des moments inopportuns. La dose initiale recommandée est de 200 mg par jour administrée en une seule prise le matin ou en deux prises matin et midi selon la réponse du patient. Les doses peuvent être augmentées jusqu'à 600 mg pour les patients présentant une réponse insuffisante.

Le problème des formes commerciales disponibles actuellement réside dans la persistance de l'effet du modafinil bien au-delà de la période souhaitée par le patient et même cette rémanence de la vigilance est finalement de nature à perturber le cycle normal de sommeil du patient et même peut induire une insomnie.

Le modafinil a été également utilisé avec succès chez l'enfant dans le traitement du ADHD (attention deficit hyperactivity disorder); dans toutes ces pathologies on observe au niveau des signes cliniques une forte variabilité et donc il s'avère nécessaire de procéder à un ajustement thérapeutique individuel.

Un objet de la présente invention est de mettre à la disposition du patient une nouvelle forme médicamenteuse orale de S modafinil possédant une biodisponibilité augmentée comparativement au racémique et une durée d'action raccourcie.

L'un des objectifs de la présente invention est également de fournir une formulation capable de répondre à la forte variabilité inter individuelle et donc de mettre à disposition une formulation homothétique permettant un ajustement aisé de la dose administrée.

Un autre objet de l'invention est de mettre à la disposition du patient une préparation thérapeutique permettant un effet thérapeutique très rapide comparativement au racémique et comparativement à l'énantiomère S administré seul.

Ainsi la présente invention concerne des formes thérapeutiques orales de S Modafinil se présentant sous la forme de comprimés, sachets ou bien sous la forme de gélules dosées entre 25 et 200 mg de principe actif, le modafinil S, et préférentiellement de 50 à 100 mg.

Les formulations ici présentées sont homothétiques et donc sont identiques quels que soient les dosages administrés au patient, ce qui concourt à diminuer la forte variabilité signalée précédemment.

Les compositions qui vont être décrites ont été spécifiquement développées de manière à obtenir *in vitro* une dissolution très rapide et dans tous les cas supérieure à celle obtenue avec une forme commercialisée sur le marché ; une méthode de dissolution discriminante a donc été spécifiquement développée et a permis de sélectionner les excipients et procédés de fabrication.

De nombreuses formulations orales de modafinil sont décrites dans l'art antérieur ; ainsi le brevet US 7297 346 décrit une composition de modafinil, comprenant du lactose, de l'amidon de maïs, du silicate de magnésium, de la croscarmellose de sodium, du pvp, du talc et du stéarate de magnésium.

Cette composition utilise le modafinil sous sa forme racémique et correspond à la formulation commerciale Provigil.

Le texte US N° RE37516 présente des compositions pharmaceutiques utilisant des particules de granulométrie bien définie, et particulièrement des compositions pour lesquelles 95 % des particules présentent une taille inférieure à 200 microns. Dans ce document l'effet pharmacologique obtenu est directement lié à et dépendant de la taille des particules finales du principe actif ; il est ainsi décrit que les particules de granulométrie définie sont obtenues par de multiples opérations successives de broyage et tamisage. Ces opérations sont lourdes et fastidieuses et difficilement compatibles économiquement avec la réalité d'une production industrielle. Le procédé de la formulation faisant l'objet de la présente invention utilise une toute autre technique, dite du fluide supercritique qui sera décrite plus avant.

La famille des brevets US 6919378, US6489363 et EP1562572B1 vise une administration sous forme de solutions préférentiellement non aqueuses, dont la portée est très large : solutions se présentant sous forme de mélange de deux ou plusieurs substances, lesdites solutions pouvant être sous forme d'un solide dispersé dans un liquide, un solide ou un milieu semi-solide. Ainsi le brevet EP 1562572 mentionne une dispersion solide comprenant au moins un support solide, ce même support appartenant à la famille des PEG de poids moléculaire compris entre 3000 et 8000 daltons, le PEG 400 ayant été exclu.

Le brevet US 6919378 décrit des compositions non aqueuses. Le brevet US 6489363 décrit quant à lui une composition pharmaceutique comprenant du modafinil en solution préférentiellement non aqueuse mais les compositions aqueuses sont également revendiquées.

La demande de brevet US 2007/0275057 décrit une composition orale comprenant un ou plusieurs excipients pharmaceutiques dans laquelle au moins 65 % des particules de

modafinil présentent un diamètre supérieur à 220 microns. Dans la composition faisant l'objet de la présente invention, le modafinil S est solubilisé dans un fluide super critique puis cristallisé sur un support après détente du fluide. Dans ce procédé les particules de modafinil S obtenues sont de l'ordre du micron.

5 Le brevet EP 1542666 décrit une composition pharmaceutique comprenant au moins deux populations de particules de modafinil de plages de dimensions bornées, certaines de ces plages étant exclues de la composition pharmaceutique finale. Cela suppose, en termes de fabrication, plusieurs étapes de séparation et de contrôles de granulométrie et implique un procédé long et difficile.

10 La demande de brevet US 2004/0121003 décrit une méthode particulière pour l'obtention d'un mélange d'un principe actif et d'au moins un excipient de taille moyenne comprise entre 10 et 500 microns ; ce même mélange étant broyé (broyage à jet d'air) pour maintenir la taille et l'aspect des particules individuelles.

15 La demande de brevet internationale W0 2008/008879 concerne des compositions de nanoparticules comprenant le modafinil ou un de ses sels et au moins un agent stabilisateur de surface absorbé sur ces mêmes nanoparticules ; la granulométrie moyenne des particules est au moins de 2000 nm. Dans les compositions de la présente invention, le principe actif est solubilisé dans le fluide supercritique puis est absorbé sur un support.

20 La présente invention va maintenant être mieux comprise à l'aide des éléments qui vont suivre.

Le modafinil se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline pratiquement insoluble dans l'eau et partiellement soluble dans le méthanol et l'acétone. Il en résulte une faible biodisponibilité du modafinil ; on l'estime à environ 40% ; en effet la solubilité du modafinil étant trop faible, la biodisponibilité absolue n'a pas pu être déterminée.

25 On a ainsi cherché à améliorer la solubilité du modafinil ; en particulier, et c'est l'un des objets de l'invention, la solubilité du modafinil a été étudiée dans les fluides supercritiques.

30 Parmi ces fluides supercritiques, on peut citer le CO₂ : la technologie du CO₂ supercritique est basée sur le pouvoir solvant du CO₂ qui est modulable à volonté selon les conditions de pression et de température qu'on lui applique.

A l'état supercritique (plus de 74 bars et de 31°C) le CO₂ possède des propriétés très particulières. Le fluide obtenu est caractérisé par une grande diffusivité (de l'ordre de celle des gaz), ce qui lui confère une bonne aptitude à la diffusion, et une densité élevée qui le dote d'une capacité de transport et d'extraction importante.

Un procédé d'extraction par CO₂ supercritique fonctionne en circuit fermé. Il comporte des organes de mise en pression (pompes) et en température (échangeurs) afin d'amener le CO₂ au-dessus de son point critique.

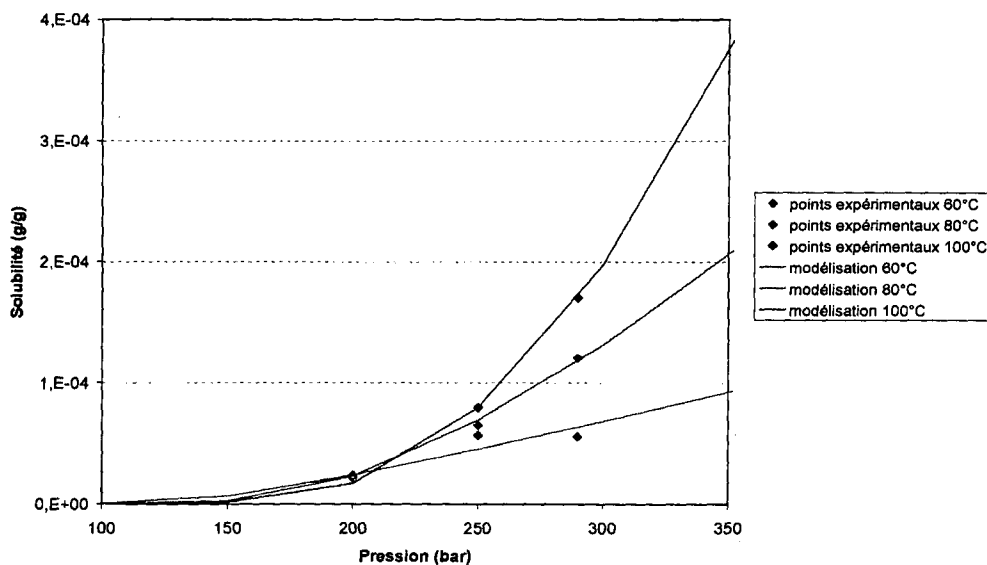
Le produit à traiter est placé dans un extracteur traversé par le flux de CO₂ supercritique. Les molécules solubles dans le CO₂ supercritique, donc extractibles, sont les composés peu polaires de faible masse moléculaire.

Le fluide supercritique possède plusieurs avantages par rapport au fluide liquide :

- un grand coefficient de diffusivité et un petit coefficient de viscosité ;
- une absence de tension de surface, ce qui augmente le pouvoir de pénétration du fluide supercritique.

Un fluide supercritique présente un autre avantage par rapport aux autres solvants : sa solubilité change selon que l'on fait varier sa température ou sa pression. On peut ainsi faire en sorte qu'il soit un solvant pour certaines substances à un moment donné, et plus du tout l'instant d'après. Cela facilite la récupération de la substance qui a été dissoute.

On s'est ainsi rendu compte que le modafinil présente une solubilité acceptable dans le CO₂ comme le montre la figure ci-dessous.



On a ensuite cherché à pulvériser le principe actif dissous sur un support inerte de manière à avoir des granules constituées dudit support à la surface desquelles étaient absorbées des particules de modafinil obtenues selon le procédé précité. La granulométrie de ces particules ainsi que la forme cristalline de ces mêmes particules a fait l'objet d'une étude approfondie.

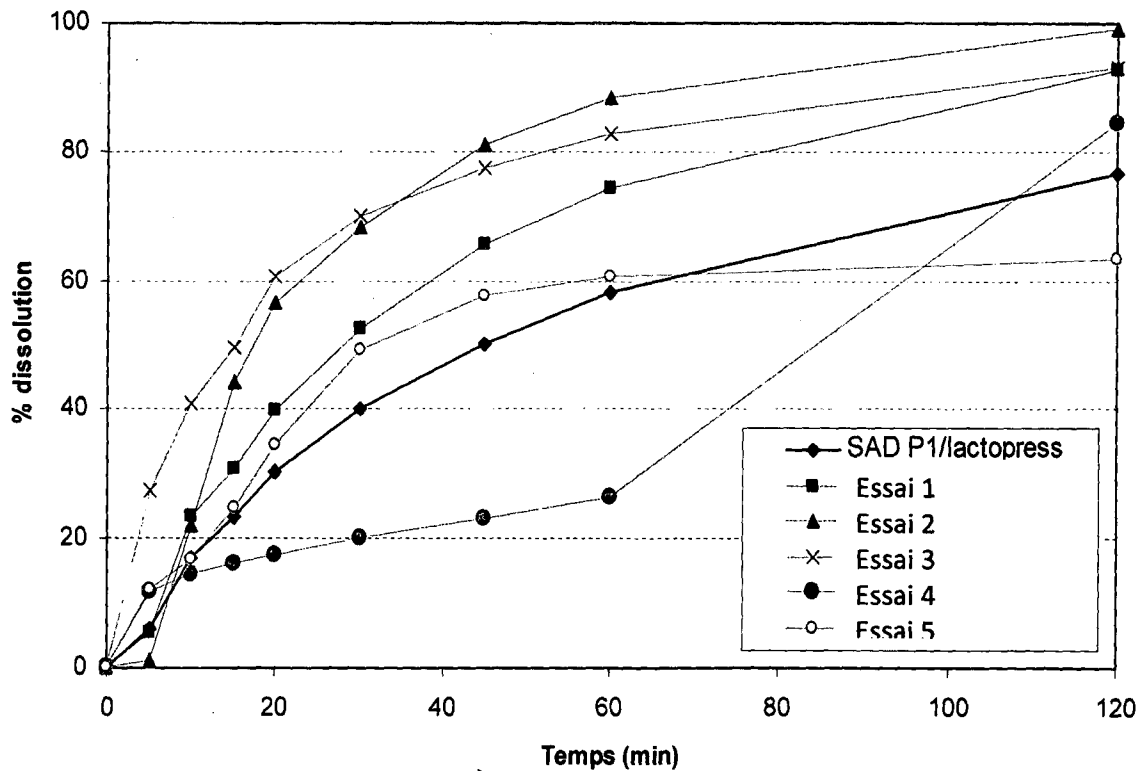
Plusieurs essais ont été réalisés, d'abord en utilisant du lactose anhydre comme support.

Différents échantillons ont été réalisés en faisant varier les paramètres : température et pression d'extraction, température de pré-expansion, pression d'expansion, pourcentage de CO₂ liquide.

- 5 En étudiant les formes cristallines des poudres obtenues par l'analyse thermique différentielle ou par diffraction aux rayons X et en comparant ces mêmes données à celles de la littérature, on peut donc conclure que les profils sont identiques et correspondent au lactose anhydre et à la forme IV du modafinil racémique.

- 10 La dissolution a ensuite été étudiée en HPLC, paniers 50rpm ; Milieu de dissolution : HCl 0,1N ; Température du bain : 37°C ; volume : 450 ml ; Prise d'essai équivalente à environ 50 mg de modafinil S ; Formulations mises en gélules taille 000 (deux gélules).

Les résultats obtenus apparaissent sur la figure suivante :



- 15 Une augmentation *in vitro* de la dissolution comparativement au mélange seul (SAD P1/lactopress) est observée.

Différents paramètres ont ensuite été modifiés :

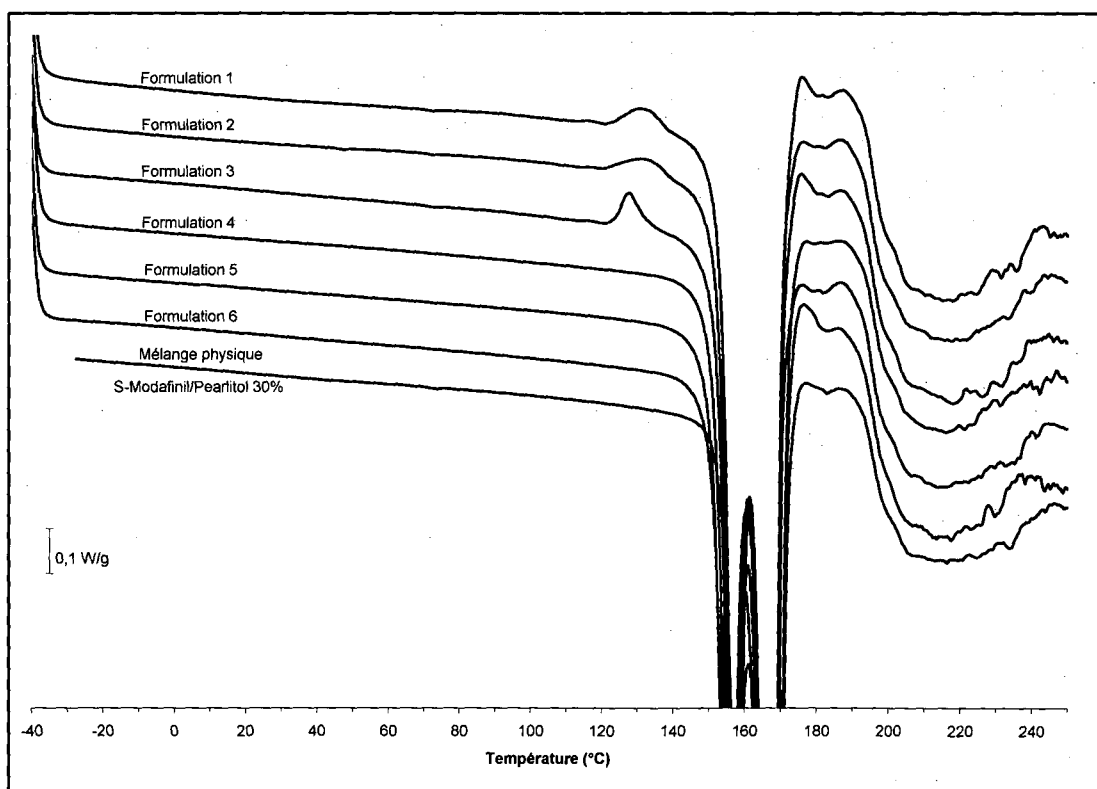
- changement du support pour du mannitol,

- augmentation du taux de charge jusque 30% de charge de principe actif
- utilisation du S modafinil
- solvant autre que le CO₂, notamment le tétrafluoroéthane, plus spécifiquement le 1,1,1,2-tétrafluoroéthane.

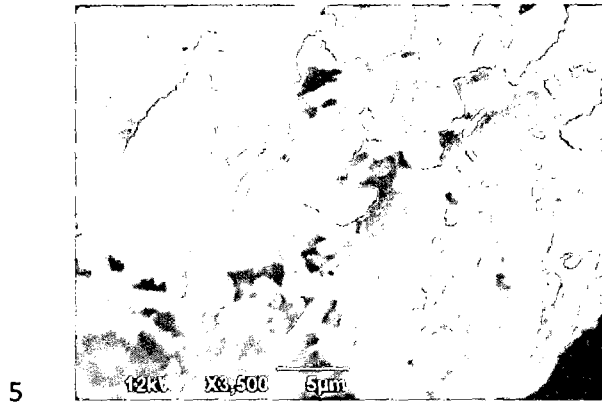
5 Le tableau ci-dessous reprend les résultats en utilisant du S modafinil, et du mannitol à la place du lactose anhydre ; en outre le taux de charge a été augmenté aux environs de 30 %.

Essai	Quantité de modafinil extrait (g)	Solubilité (g/g)	Quantité de formulation collectée (g)	Rendement de collecte (%)	Taux de charge théorique (%)
Formulations préparées avec CO ₂ supercritique					
Formulation 1	10,0	1,0.E-04	29,54	96	32,65
Formulation 2	9,5	9,3.E-05	29,40	98	31,52
Formulation 3	9,7	9,9.E-05	29,62	98	32,18
Formulations préparées avec le tétrafluoroéthane					
Formulation 4	11,4	2,5.E-04	28,81	86	31,38
Formulation 5	11,5	1,9.E-04	26,68	80	31,66
Formulation 6	11,5	2,7.E-04	30,36	91	34,27

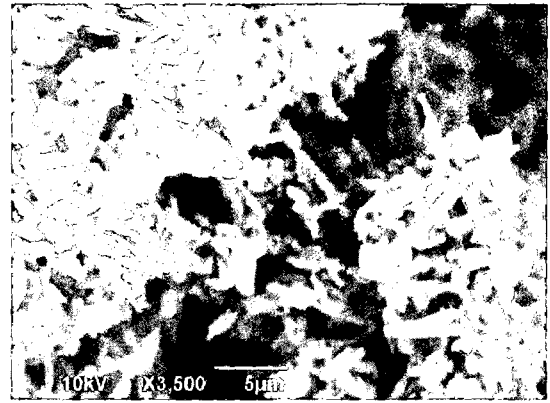
10 Les courbes ci-dessous illustrent la comparaison des profils DSC des formulations de type S-modafinil/mannitol préparées par les procédés CO₂ supercritique ou tétrafluoroéthane avec le mélange physique de référence. Le mode opératoire pour obtenir le modafinil entrant dans ces formulations est celui de la demande internationale WO 2010/112702.



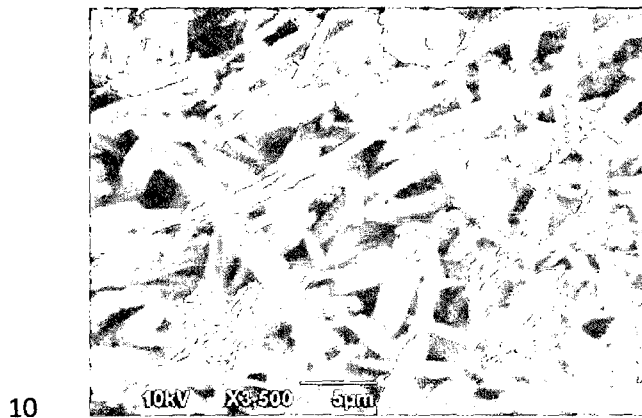
Différents clichés de particules de S modafinil ont été réalisés à l'aide d'un microscope à balayage électronique (MEB) à partir de formulations S-Modafinil/Mannitol à 30% ; ces clichés sont reproduits ci-après, l'échantillon 2 ayant été obtenu avec le CO₂ comme solvant supercritique et l'échantillon 4 avec le tétrafluoroéthane.



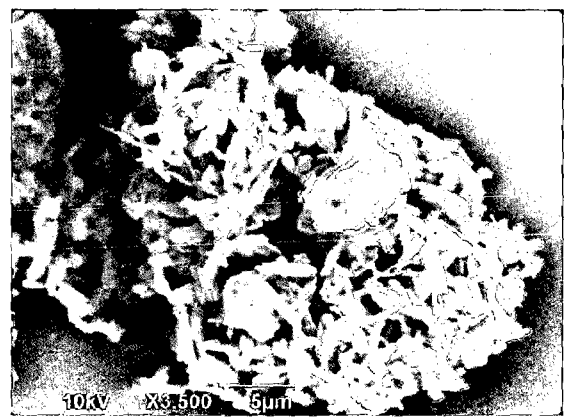
mannitol (Pearlitol 200SD) (X3500)



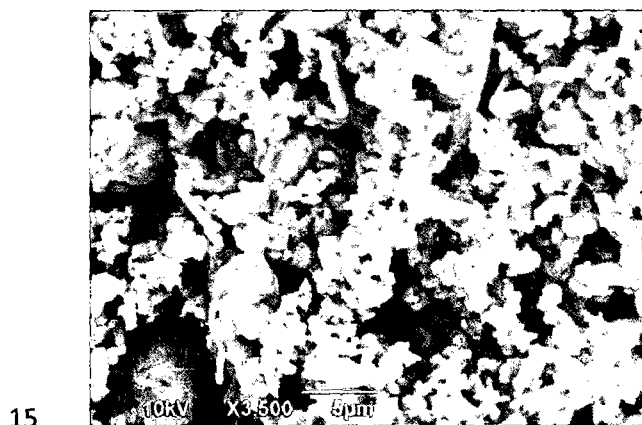
Echantillon 1 (x 3500)



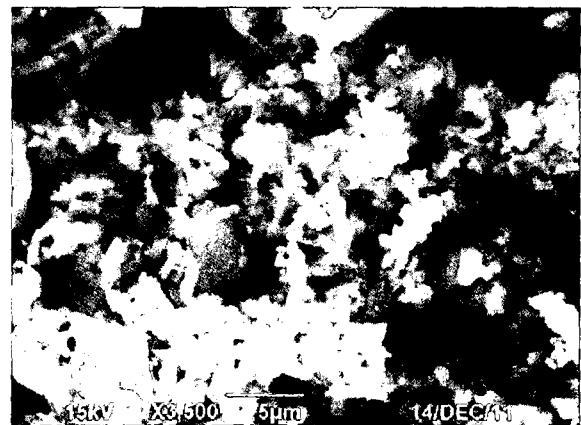
Echantillon 2 (X3500)



Echantillon 3 (X3500)

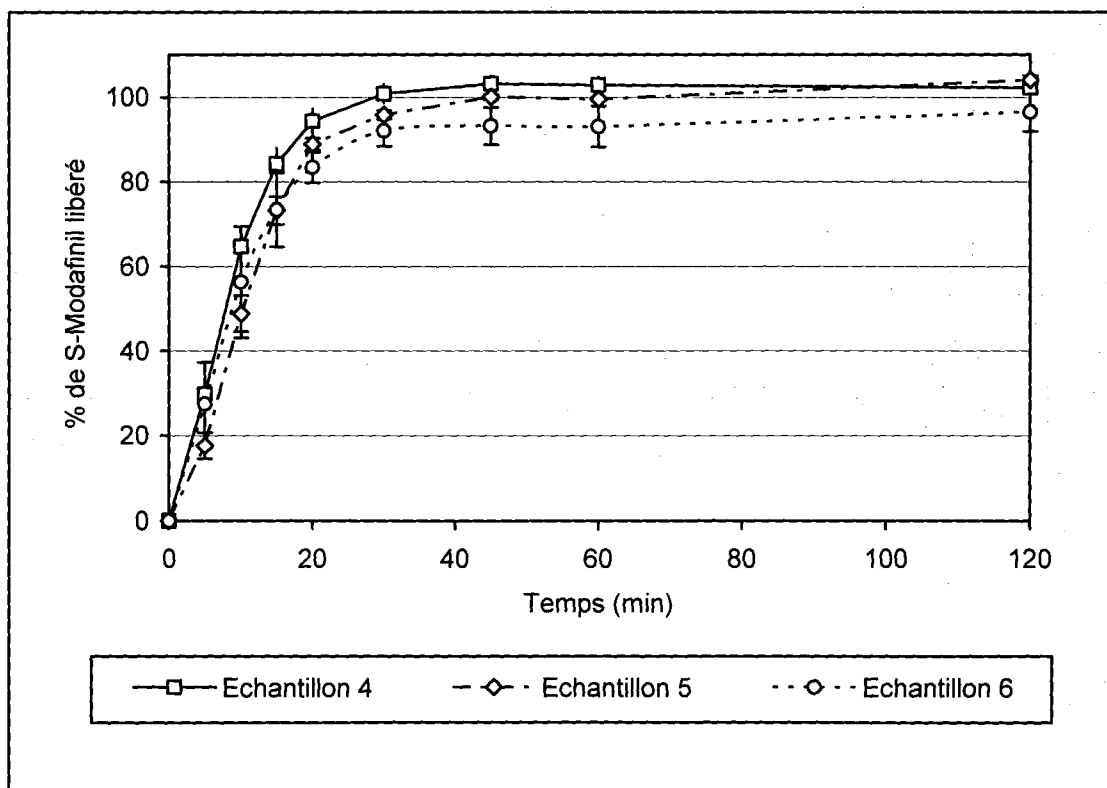
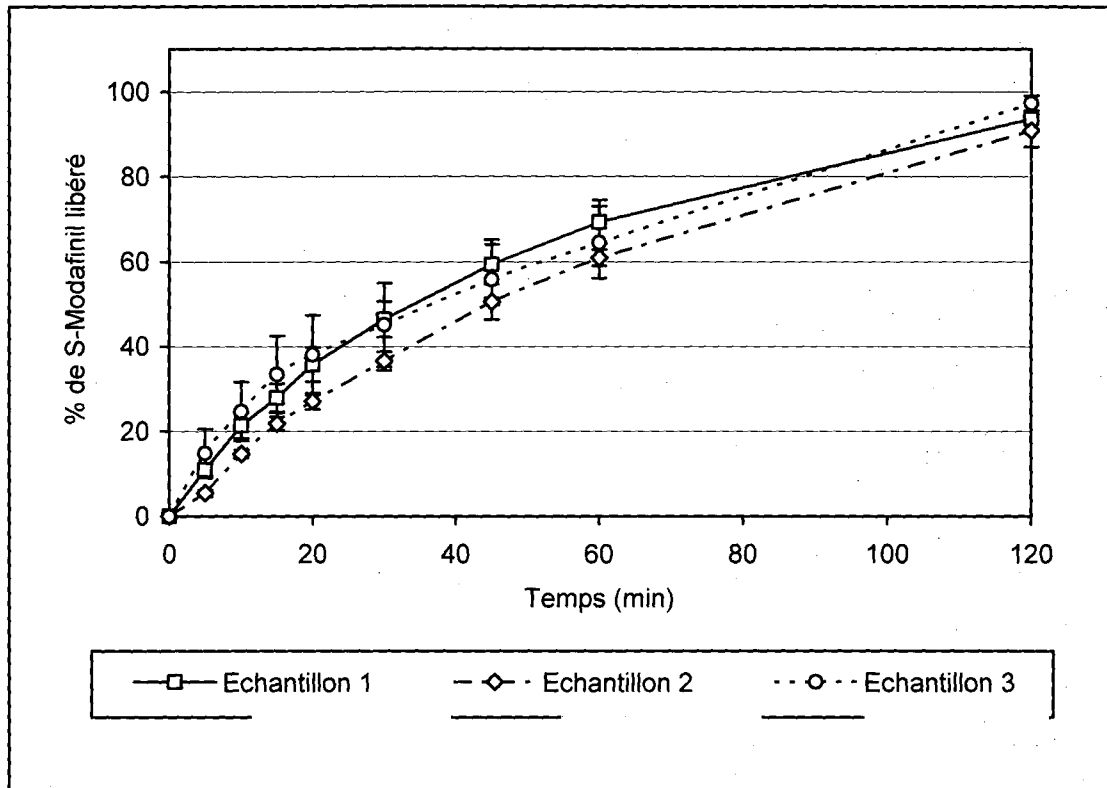


Echantillon 4 (X3500)



Echantillon 5 (X3500)

Les figures suivantes illustrent successivement la comparaison des cinétiques de dissolution des formulations à 30% de S modafinil / mannitol préparées par le procédé CO₂ supercritique (milieu HCl 0,1N) – échantillon 2 – et par le procédé utilisant le tétrafluoroéthane – échantillon 4.



Les résultats analytiques des formulations confirment les résultats obtenus lors des études précédentes bien que l'excipient de capture ait été modifié :

- préparation de formulations uniformes en titre avec une bonne efficacité de capture des particules de S-modafinil ;
- 5 - les profils DSC sont similaires aux profils des formulations préparées dans les mêmes conditions opératoires lors des tâches précédentes ;
- les observations en MEB des formulations semblent indiquer que le S modafinil est cristallisé sous la forme de particules de taille de l'ordre du micromètre ;
- les cinétiques de dissolution sont reproductibles pour les deux types de formulations et similaires aux résultats obtenus précédemment. La vitesse de dissolution des formulations CO₂ supercritique est assez lente. Les formulations avec le tétrafluoroéthane présentent un profil de dissolution très rapide.

10 Les préparations obtenues précédemment ont été formulées de manière à obtenir des comprimés dosés à 2mg de S modafinil, ces comprimés étant destinés à être administrés chez le rat lors d'une étude de pharmacocinétique.

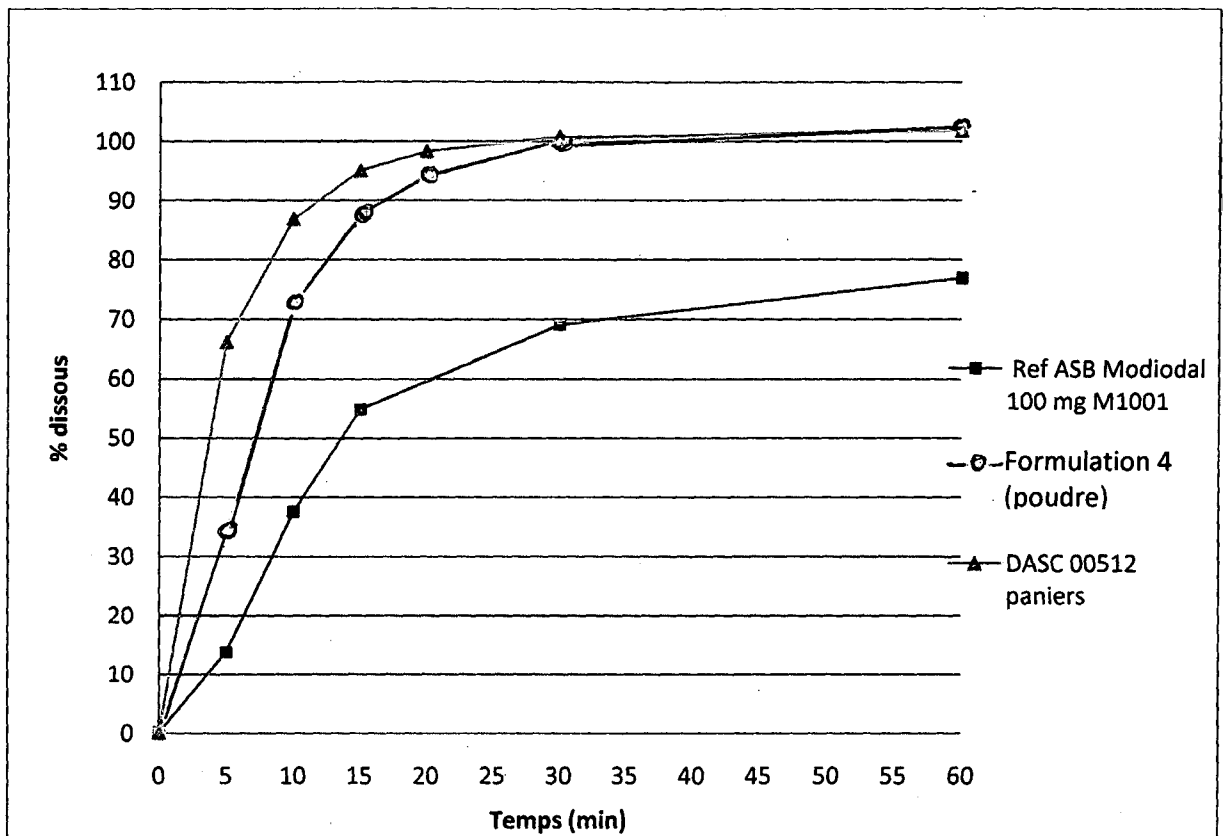
15 Le procédé utilisé est le suivant :

- après pesée de chacun des composants, les excipients sont introduits successivement par ordre croissant pondéral dans un mélangeur ;
- le mélange est ensuite tamisé pour éliminer les amas éventuels ;
- 20 - le mélange obtenu est ensuite compacté puis calibré sur une grille d'ouverture 1,25 mm à 250 tours/mn ;
- on procède ensuite à la compression sur machine à comprimer SVIAC.

Formule DASC00512 :

Matières Premières	g	%
Echantillon 4	5,000	55,64
Aérosil 200	1,250	13,91
PVP XL	0,358	3,99
PVP K30	0,765	8,51
Pearlitol 400 DC	1,523	16,95
St de mg	0,090	1,00
TOTAL	8,987	100,00

Les résultats de dissolution apparaissent sur la figure suivante dans laquelle on compare le Modiodal, la formulation 4 (poudre), et l'échantillon DASC 00512 (comprimés avec dissolution en paniers).



5 La formulation du S modafinil obtenue selon le procédé du fluide supercritique confirme bien qu'elle permet à la fois une libération très rapide (inférieure à 1 heure) et un effet à durée limitée (entre 3 et 4 heures) : c'est cette double caractéristique qui rend intéressante la formulation selon la présente invention.

10 Cette formulation consiste en des granules constituant un support, par exemple du mannitol ou du lactose anhydre, ou tout autre support inerte sur la surface desquelles ont été absorbées des particules de S modafinil obtenues à l'aide de la technologie de fluide supercritique.

Avantageusement, les comprimés obtenus à partir de cette formulation seront dosés entre 25 à 200 mg de S modafinil, et encore plus avantageusement entre 50 et 100 mg.

15 La caractéristique précitée permet d'utiliser ces comprimés dès lors que le consommateur a besoin d'une vigilance accrue à court terme, c'est-à-dire très rapidement (moins d'une heure) pendant une brève période (3 à 4 heures par exemple).

REVENDEICATIONS

1. Procédé d'obtention d'une composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'il consiste à solubiliser le S modafinil dans un fluide à l'état supercritique, puis après
5 détente dudit fluide à récupérer ledit S modafinil en le faisant absorber en surface par un support inerte se présentant sous forme de granules.
2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le fluide supercritique est le CO₂.
3. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le fluide supercritique est le
10 tétrafluoroéthane.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que ledit support est du mannitol.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que ledit support est du lactose anhydre.
- 15 6. Composition pharmaceutique obtenue selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 5.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme orale.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 caractérisée en ce que ladite
20 forme orale contient de 25 à 200 mg de S modafinil.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 caractérisée en ce que ladite forme orale contient de 50 à 100 mg de S modafinil.
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 7 à 9 caractérisée en ce que ladite forme orale est un comprimé.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2013/000051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/16 A61K9/20 A61K31/165
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/013962 A2 (NEUROHEALING PHARMACEUTICALS I [US]; RON EYAL S [US]; FARBER NEAL M [U]) 1 February 2007 (2007-02-01) cited in the application paragraphs [0038], [0065]; examples 5,6 -----	1-10
A	US 2006/024370 A1 (NGUYEN THANH-TAM [FR] ET AL) 2 February 2006 (2006-02-02) paragraph [0043]; claim 47; figures 1-3 -----	1-10
A	US 2007/275057 A1 (SHAWER MOHANNAD [JO] ET AL) 29 November 2007 (2007-11-29) examples 2-5; table 1 -----	1-10
A	US 5 618 845 A (GREBOW PETER E [US] ET AL) 8 April 1997 (1997-04-08) figures 6-9 -----	1-10

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 30 April 2013	Date of mailing of the international search report 08/05/2013
---	---

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

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2013/000051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2007013962	A2	01-02-2007	AU 2006272874 A1	01-02-2007
			CA 2614777 A1	01-02-2007
			EP 1909573 A2	16-04-2008
			US 2009123545 A1	14-05-2009
			US 2011306669 A1	15-12-2011
			WO 2007013962 A2	01-02-2007

US 2006024370	A1	02-02-2006	CA 2574303 A1	09-02-2006
			JP 2008508255 A	21-03-2008
			US 2006024370 A1	02-02-2006
			US 2011229578 A1	22-09-2011
			WO 2006013447 A1	09-02-2006

US 2007275057	A1	29-11-2007	NONE	

US 5618845	A	08-04-1997	AT 188607 T	15-01-2000
			AT 199216 T	15-03-2001
			AT 400260 T	15-07-2008
			AU 703087 B2	18-03-1999
			AU 3509099 A	19-08-1999
			BG 62952 B1	29-12-2000
			BR 9509257 A	07-07-1998
			CA 2201967 A1	18-04-1996
			CA 2382275 A1	18-04-1996
			CZ 9701032 A3	17-09-1997
			DE 69514497 D1	17-02-2000
			DE 69514497 T2	10-08-2000
			DE 69520161 D1	29-03-2001
			DE 69520161 T2	02-08-2001
			DK 0731698 T3	08-05-2000
			DK 0966962 T3	19-03-2001
			DK 1088549 T3	17-11-2008
			EE 9700082 A	15-10-1997
			EP 0731698 A1	18-09-1996
			EP 0966962 A1	29-12-1999
			EP 1088549 A1	04-04-2001
			ES 2142499 T3	16-04-2000
			ES 2156457 T3	16-06-2001
			ES 2308960 T3	16-12-2008
			FI 971417 A	04-04-1997
			GB 2293103 A	20-03-1996
			GR 3033152 T3	31-08-2000
			GR 3035451 T3	31-05-2001
			HK 1003561 A1	30-10-1998
			HK 1024625 A1	28-09-2001
			HK 1034676 A1	12-09-2008
			HU 226411 B1	28-11-2008
			IS 4451 A	24-03-1997
JP 2915146 B2	05-07-1999			
JP H09511754 A	25-11-1997			
KR 100249360 B1	01-04-2000			
LT 97060 A	27-10-1997			
LV 11852 A	20-10-1997			
NO 971541 A	04-06-1997			
NZ 295869 A	26-02-1998			
PL 319480 A1	04-08-1997			
PT 731698 E	31-05-2000			
PT 966962 E	29-06-2001			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2013/000051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PT 1088549 E	23-09-2008
		RO 118928 B	30-01-2004
		RU 2287987 C2	27-11-2006
		SI 9520106 A	28-02-1998
		SK 44597 A3	10-09-1997
		US RE37516 E1	15-01-2002
		US 5618845 A	08-04-1997
		WO 9611001 A1	18-04-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2013/000051

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K9/16 A61K9/20 A61K31/165 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2007/013962 A2 (NEUROHEALING PHARMACEUTICALS I [US]; RON EYAL S [US]; FARBER NEAL M [U]) 1 février 2007 (2007-02-01) cité dans la demande alinéas [0038], [0065]; exemples 5,6 -----	1-10
A	US 2006/024370 A1 (NGUYEN THANH-TAM [FR] ET AL) 2 février 2006 (2006-02-02) alinéa [0043]; revendication 47; figures 1-3 -----	1-10
A	US 2007/275057 A1 (SHAWER MOHANNAD [JO] ET AL) 29 novembre 2007 (2007-11-29) exemples 2-5; tableau 1 -----	1-10
A	US 5 618 845 A (GREBOW PETER E [US] ET AL) 8 avril 1997 (1997-04-08) figures 6-9 -----	1-10
<input 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 30 avril 2013		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 08/05/2013
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

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2013/000051

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007013962	A2	01-02-2007	AU 2006272874	A1 01-02-2007
			CA 2614777	A1 01-02-2007
			EP 1909573	A2 16-04-2008
			US 2009123545	A1 14-05-2009
			US 2011306669	A1 15-12-2011
			WO 2007013962	A2 01-02-2007

US 2006024370	A1	02-02-2006	CA 2574303	A1 09-02-2006
			JP 2008508255	A 21-03-2008
			US 2006024370	A1 02-02-2006
			US 2011229578	A1 22-09-2011
			WO 2006013447	A1 09-02-2006

US 2007275057	A1	29-11-2007	AUCUN	

US 5618845	A	08-04-1997	AT 188607	T 15-01-2000
			AT 199216	T 15-03-2001
			AT 400260	T 15-07-2008
			AU 703087	B2 18-03-1999
			AU 3509099	A 19-08-1999
			BG 62952	B1 29-12-2000
			BR 9509257	A 07-07-1998
			CA 2201967	A1 18-04-1996
			CA 2382275	A1 18-04-1996
			CZ 9701032	A3 17-09-1997
			DE 69514497	D1 17-02-2000
			DE 69514497	T2 10-08-2000
			DE 69520161	D1 29-03-2001
			DE 69520161	T2 02-08-2001
			DK 0731698	T3 08-05-2000
			DK 0966962	T3 19-03-2001
			DK 1088549	T3 17-11-2008
			EE 9700082	A 15-10-1997
			EP 0731698	A1 18-09-1996
			EP 0966962	A1 29-12-1999
			EP 1088549	A1 04-04-2001
			ES 2142499	T3 16-04-2000
			ES 2156457	T3 16-06-2001
			ES 2308960	T3 16-12-2008
			FI 971417	A 04-04-1997
			GB 2293103	A 20-03-1996
			GR 3033152	T3 31-08-2000
			GR 3035451	T3 31-05-2001
			HK 1003561	A1 30-10-1998
			HK 1024625	A1 28-09-2001
			HK 1034676	A1 12-09-2008
			HU 226411	B1 28-11-2008
IS 4451	A 24-03-1997			
JP 2915146	B2 05-07-1999			
JP H09511754	A 25-11-1997			
KR 100249360	B1 01-04-2000			
LT 97060	A 27-10-1997			
LV 11852	A 20-10-1997			
NO 971541	A 04-06-1997			
NZ 295869	A 26-02-1998			
PL 319480	A1 04-08-1997			
PT 731698	E 31-05-2000			
PT 966962	E 29-06-2001			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2013/000051

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		PT 1088549 E	23-09-2008
		RO 118928 B	30-01-2004
		RU 2287987 C2	27-11-2006
		SI 9520106 A	28-02-1998
		SK 44597 A3	10-09-1997
		US RE37516 E1	15-01-2002
		US 5618845 A	08-04-1997
		WO 9611001 A1	18-04-1996
