

(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  
21 septembre 2006 (21.09.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2006/097527 A1**

(51) Classification internationale des brevets :  
A61K 31/198 (2006.01) A61P 27/16 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/EP2006/060841

(22) Date de dépôt international : 17 mars 2006 (17.03.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0502696 18 mars 2005 (18.03.2005) 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) : **PRZYBYL-  
SKI, Christophe** [FR/FR]; 10 avenue de Verdun, F-31290  
Villefranche De Lauragais (FR).

(74) Mandataires : **AHNER, Francis** etc.; Cabinet REGIM-  
BEAU, 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, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,  
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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 :

- avec rapport de recherche internationale
- avec revendications modifiées

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF ACETYL-LEUCINE FOR PREPARING A DRUG FOR TREATING BALANCE DISORDERS

(54) Titre : UTILISATION DE L'ACÉTYL-LEUCINE POUR LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT DESTINÉ AU TRAI-  
TEMENT DE TROUBLES DE L'ÉQUILIBRE

(57) Abstract: The invention concerns the use of acetyl-leucine for preparing a drug for treating acute deafferentiation in patients  
whose vestibular deficit is less than (88%), advantageously less than (75%) to caloric tests.

(57) Abrégé : Utilisation de l'acétyl-leucine pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les syndromes de déafférentiation  
aiguë chez des patients dont le déficit vestibulaire est inférieur à (88%), avantageusement inférieur à (75%) aux épreuves caloriques.



WO 2006/097527 A1

**Utilisation de l'acétyl-leucine pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de troubles de l'équilibre**

5 La présente invention concerne l'utilisation de l'acétyl-leucine pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de troubles de l'équilibre.

L'acétyl-leucine sous forme de racémate et ses sels sont connus pour leur efficacité dans le traitement des  
10 vertiges de différentes origines, notamment les vertiges de Ménière, les vertiges d'origine inflammatoire (névrites vestibulaires) ou toxique.

Elle est commercialisée par les laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT sous forme de racémate comme  
15 antivertigineux sous la dénomination Tanganil®. Les résultats cliniques y relatifs rapportés par différents auteurs font état d'une amélioration de la symptomatologie vertigineuse dans plus de 95% des cas, avec disparition des crises de vertige.

20 L'acétyl-leucine est également connue pour accélérer la compensation vestibulaire après labyrinthectomie unilatérale chez le cobaye alors qu'elle est sans effet sur la fonction vestibulaire normale (P.P. Vidal et coll. Eur. J. Neurosci. (2001), 13(4), 735-748).

25 Des études récentes ont montré que l'acétyl-leucine administrée par voie orale à raison de 28 mg par kg par jour facilite la récupération de l'équilibre locomoteur chez le chat ayant subi une neurotomie vestibulaire (Sun Jiurong, Zhongguo Yingyong Shenlixue Zasti Bianjibu  
30 (1997), 13(3), 257-260).

La crise vertigineuse est liée à un déséquilibre au niveau des potentiels de membranes des neurones des

noyaux vestibulaires médians. Cette perturbation du système se traduit par une hyperpolarisation ou une dépolarisation des neurones. Un traitement de la crise vertigineuse consiste donc à atténuer ce déséquilibre en ramenant les potentiels de membranes de ces neurones vers leur potentiel de repos.

La neurotomie vestibulaire est une technique chirurgicale proposée dans le traitement des vertiges invalidants et résistant à toute thérapeutique conservatrice. Le principe consiste à désafférenter le système vestibulaire périphérique par la section du nerf vestibulaire tout en respectant l'intégrité des nerfs cochléaire et facial.

Suite à une neurotomie vestibulaire unilatérale, une compensation intervient souvent conduisant à la rétrocession en moins d'une semaine des déficits statiques posturaux ou oculomoteurs observés au stade aigu. En revanche, les déficits dynamiques récupèrent également mais jamais complètement (C. De Waele résumé réf. AN 19824, 33<sup>ème</sup> Symposium de la Société Internationale d'otoneurologie, Genève 14-15 mai 1999).

Toutefois, cette compensation est observée seulement lorsque la neurotomie intervient à un stade précoce du développement de la tumeur; lorsque la tumeur a été diagnostiquée tardivement, le transit des informations vestibulaires au moment de la neurotomie a cessé depuis longtemps.

Or, les inventeurs ont montré de manière surprenante que l'acétyl-leucine, qui est sans effet dans une population de patients présentant une fonction vestibulaire abolie avant la neurotomie, permet d'accélérer la compensation observée dans une population

de patients présentant une fonction vestibulaire résiduelle.

En conséquence, la présente invention a pour objet l'utilisation de l'acétyl-leucine pour la préparation  
5 d'un médicament destiné à traiter les syndromes de déafférentiation aigue chez des patients dont le déficit vestibulaire est inférieur à 88%, avantageusement inférieur à 75%, aux épreuves caloriques.

Dans un mode de réalisation avantageux de  
10 l'invention, les syndromes sont des syndromes de déafférentiation intermittente aiguë consécutifs à un déséquilibre de la circulation de l'influx nerveux à prédominance unilatérale dans le nerf auditif.

Dans un autre mode de réalisation avantageux de  
15 l'invention, les syndromes sont des syndromes de déafférentiation intermittente aiguë consécutifs à tout évènement conduisant à la rupture unilatérale de la circulation de l'influx nerveux dans le nerf auditif accompagné de vertiges.

20 Les syndromes de déafférentiation aigus peuvent être consécutifs à une neurotomie unilatérale chirurgicale et les syndromes de déafférentiation intermittente aigue peuvent être consécutifs, notamment à une neurotomie unilatérale choisie dans le groupe  
25 comprenant les neurotomies unilatérales traumatiques, les neurotomies unilatérales liées à une ischémie aigue du nerf auditif, les neurotomies unilatérales dues à des compressions extrinsèques, les neurotomies unilatérales dues à des oedèmes de structure et les neurotomies  
30 unilatérales consécutives aux atteintes virales endogènes.

Le déficit vestibulaire est évalué par l'épreuve calorique qui fournit des informations sur la réflectivité vestibulaire c'est-à-dire la capacité du vestibule à répondre à une stimulation (provoquée par l'irrigation du conduit auditif externe à l'eau chaude puis froide).

Au sens de la présente invention, on entend par acétyl-leucine, la (DL)-acétyl-leucine, la (L)-acétyl-leucine et la (D)-acétyl-leucine et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces différentes formes.

Dans le cadre de la présente invention, l'acétyl-leucine peut être administrée par voie orale à des doses comprises entre 500 mg et 10 g par jour, avantageusement entre 1 et 2 g par jour.

Elle peut être également administrée par voie intraveineuse à raison de 500 mg à 1 g par jour en continu.

Elle peut être présentée sous toute forme pharmaceutique adaptée à l'administration orale, notamment sous forme de granulés, de poudre, de capsules dures, de capsules molles, de gélules, de lyocs, de sirops, d'émulsions, de suspensions ou de solutions ou sous toute forme adaptée à l'administration par voie intraveineuse.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

**Exemple 1: Effet du Tanganil<sup>®</sup> sur l'aptitude à maintenir une posture érigée 8 jours après la neurotomie**

**1.1. Mode opératoire.**

*1.1.1. Sélection des sujets et traitement.*

60 patients présentant une indication d'exérèse de neurinome de l'acoustique ou de neurotomie vestibulaire sont inclus et randomisés. Les patients sont traités pendant 60 jours soit avec du Tanganil® (6 injections de 2 ampoules 500 mg par voie IV, avec un intervalle de 12h entre les injections, la première ayant lieu 1h après l'intervention; puis relais par la voie orale à raison de 2 comprimés 500 mg, matin et soir), soit avec un placebo.

10

*1.1.2. Mesure du déficit vestibulaire.*

Le déficit est mesuré selon les méthodes décrites par *Les vertiges et le praticien* de P. Tran Ba Huy et C. De Waele (Coll. Pathologie Sciences Formation, Ed. John Libbey Eurotext, Paris, 1996) et par *Les Vertiges* de G. Rancurel, O. Sterkers, E. Vitte, Préface de G. Freyss (Ed. Méd. Spécia., 1989).

La réflectivité vestibulaire est testée à  $J_0$  avant la neurotomie par l'épreuve calorique pour objectiver une hyporéflexie ou une aréflexie vestibulaire. Cette épreuve consiste à irriguer successivement à l'eau chaude puis froide le conduit auditif externe droit puis gauche, provoquant dans le canal semi-circulaire un courant d'endolymphe qui déplace la crête ampullaire. La réponse calorique se traduit par l'apparition d'un nystagmus battant du côté de l'oreille stimulée lorsque l'on met de l'eau chaude et du côté opposé lorsque l'on met de l'eau froide. La réponse nystagmique est enregistrée par vidéonystagmographie en calculant sa fréquence c'est-à-dire le nombre de secousses nystagmiques survenant entre la 60<sup>ème</sup> et la 90<sup>ème</sup> seconde après le début de la stimulation. Ce nombre quantifie la réponse vestibulaire.

La différence des réponses d'une oreille à l'autre traduit ce qu'on appelle une hypovalence; c'est la différence entre les réponses chaudes et froides du côté gauche et les réponses chaudes et froides du côté droit, 5 divisée par la somme totale des réponses. Chez les sujets normaux elle est inférieure à 15%. L'hypovalence est le signe majeur d'atteinte de l'appareil vestibulaire périphérique.

Les résultats sont analysés sur 56 sujets: 25 patients 10 montrent un déficit vestibulaire supérieur à 75% et 31 patients un déficit vestibulaire inférieur ou égal à 75%.

### *1.1.3. Mesure de la position érigée à J<sub>8</sub>.*

Le critère principal était "la station debout possible à 15 J<sub>8</sub>" (OUI/NON).

### 1.2. Résultats

L'analyse principale (chez les 49 patients sans déviation majeure pour l'évaluation du critère principal à J<sub>8</sub>) n'a 20 pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre Tanganil<sup>®</sup> (13/22 patients i.e. 59,1% pouvant se tenir debout à J<sub>8</sub>) et le placebo (12/27 patients i.e. 44,4% pouvant se tenir debout à J<sub>8</sub>).

De la même façon, chez les 25 patients dont le déficit 25 vestibulaire est supérieur à 75%, aucune différence significative entre les deux groupes de traitement n'a été mise en évidence.

En revanche, chez les 31 patients dont le déficit 30 vestibulaire est inférieur ou égal à 75%, on observe une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement en faveur de Tanganil<sup>®</sup> ( $\chi^2=0,048$ , inférieur à 5%). Dans ce sous-groupe, 12/16 patients sous

Tanganil<sup>®</sup> (i.e. 75%) peuvent se tenir debout contre 6/15 patients sous placebo (i.e. 40%).

**Exemple 2: Effet du Tanganil<sup>®</sup> sur différents symptômes évalués par des échelles visuelles analogiques (EVA).**

2.1. Mode opératoire

Les signes subjectifs, vertiges et vomissements, étaient cotés par le patient sur une EVA de 10 cm entre "Absent" et "Très invalidant".

10

2.2. Résultats

2.2.1. *Effets sur les vertiges.*

Dans le sous-groupe de patients dont le déficit vestibulaire est inférieur ou égal à 75%, une différence statistiquement significative entre le groupe traité par le Tanganil<sup>®</sup> et le groupe traité par le placebo a été observée à J<sub>8</sub> (test de Wilcoxon,  $p = 0,037$  inférieur à 5%).

On observe une diminution moyenne de -23,5 mm sur l'EVA des vertiges chez les patients traités avec le Tanganil<sup>®</sup> contre une augmentation moyenne de +4,7 mm sous placebo. En revanche, aucune différence significative n'est observée dans le sous-groupe de patients dont le déficit vestibulaire est supérieur à 75% (test de Wilcoxon,  $p = 0,154$  supérieure à 5%).

25

2.2.2. *Effets sur les vomissements.*

Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans le sous-groupe de patients dont le déficit vestibulaire est supérieur à 75%. En revanche, pour le sous-groupe de patients dont le déficit vestibulaire est

30

inférieur ou égal à 75%, une différence significative entre les deux groupes apparaît avec une diminution de la sévérité des vomissements sous Tanganil®.

5 **Exemple 3: Effet du Tanganil® sur l'équilibration évaluée par la posturographie statique.**

L'activité tonique posturale se traduit par une attitude d'ensemble du corps humain, fixant les différentes articulations dans des positions déterminées, solidaires  
10 les unes des autres, principalement en réponse aux forces de la pesanteur. Les afférences vestibulaires, la musculature oculaire extrinsèque, les afférences proprioceptives et enfin les afférences visuelles jouent un rôle majeur dans le maintien de la position debout.  
15 Debout, au repos, le sujet n'est jamais parfaitement immobile, il oscille en permanence.

3.1. Mode opératoire

La posturographie statique (non faite à J8 si le sujet ne pouvait tenir debout) a été réalisée en position debout,  
20 dans 4 conditions (yeux ouverts et yeux fermés, avec et sans tapis de mousse). Avec le tapis en mousse et/ou les yeux fermés, les patients sont placés dans des conditions qui minimisent le rôle des informations visuelles et proprio-réceptives.  
25

Les déplacements du centre de gravité du sujet pendant un temps donné s'appellent le statokinésigramme. Ce tracé permet une étude des amplitudes des oscillations, de la surface décrite par celles-ci. On peut séparer les  
30 oscillations "antéro-postérieures" des oscillations "droite-gauche".

### 3.2. Résultats.

Dans le sous-groupe de patients dont le déficit vestibulaire est supérieur à 75% à J8, quel que soit le protocole utilisé (yeux ouverts ou fermés et/ou avec ou sans mousse) soit aucune différence significative n'a été observée entre le Tanganil<sup>®</sup> et le placebo, soit une différence significative a été observée entre les deux groupes en faveur du placebo.

En revanche, quelles que soient les conditions expérimentales, une différence significative entre les groupes de traitement favorable au Tanganil<sup>®</sup> n'a été mise en évidence que dans le sous-groupe de patients dont le déficit vestibulaire est inférieur ou égal à 75%.

De plus, quelles que soient les conditions expérimentales où elle a été mise en évidence, une diminution significative entre les groupes de traitement favorable à Tanganil<sup>®</sup> n'a été mise en évidence que sur les oscillations posturales « droite-gauche ».

En ce qui concerne la posturographie droite/gauche, aucune différence significative n'a été observée entre Tanganil<sup>®</sup> et placebo à J<sub>8</sub> pour l'épreuve "sans mousse - yeux ouverts". En revanche, à J<sub>8</sub>, dans le groupe de patients dont le déficit vestibulaire est inférieur ou égal à 75%, il existe une différence significative (p=0,034) entre les deux traitements en faveur de Tanganil<sup>®</sup> (+7,9mm vs +19,9 mm) à l'épreuve "avec mousse - yeux ouverts".

Dans ce même groupe de patients, il existe également une différence significative entre les deux traitements en faveur de Tanganil<sup>®</sup> à l'épreuve "sans mousse - yeux

fermés" (+2,8mm vs +10,9 mm;  $p=0,028$ ) et à l'épreuve "avec mousse - yeux fermés" (+5,4 mm vs +13,5 mm;  $p=0,016$ ).

Les résultats ainsi obtenus montrent l'action positive du Tanganil<sup>®</sup> sur la diminution de l'asymétrie vestibulaire chez les patients présentant un déficit vestibulaire inférieur ou égal à 75%, et démontrent une efficacité de ce produit sur le syndrome de déafférentiation aiguë et sa compensation chez les patients neurotomisés.

10 **Exemple 4: Effet in vitro des énantiomères (D) et (L) de l'acétyl-leucine sur les neurones vestibulaires médians de souris.**

4.1. Mode opératoire.

Une étude électrophysiologique a été menée sur les neurones vestibulaires médians (NVM) de souris dans lesquels la valeur du potentiel de membrane était maintenue artificiellement à différentes valeurs du repos. Dans cette étude, les effets des énantiomères D et L de l'acétyl-leucine (1 mM) ont été testés sur les propriétés membranaires des neurones en mode "courant imposé" à différentes valeurs du potentiel de membrane: potentiel de membrane normal (environ -45mV), potentiel maintenu à un niveau hyperpolarisé d'environ -70 mV ou à un niveau dépolarisé d'environ -35 mV.

25

4.2. Résultats.

4.2.1. *Effet des énantiomères D et L de l'acétyl-leucine sur des neurones spontanément actifs au potentiel de repos.*

30 Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous:

	Acétyl-L-leucine (n = 7)		Acétyl-D-leucine (n = 8)	
	Avant l'application	Pendant l'application	Avant l'application	Pendant l'application
<b>Potentiel de repos (en mV)</b>	-44.5 +/- 2.1	-42.7 +/- 3.7 (n.s.)	-42.7 +/- 3.6	-42.0 +/- 3.6 (n.s.)
<b>Fréquence des potentiels d'action (en Hz)</b>	14.1 +/- 9.0	12.4 +/- 7.8 (n.s.)	11.5 +/- 6.8	8.9 +/- 7.7 (n.s.)
<b>Seuil de dépolarisation (en mV)</b>	-30.4 +/- 5.6	-27.7 +/- 8.4 (n.s.)	-28.1 +/- 4.5	-27,0 +/- 10.2 (n.s.)
<b>Hauteur du potentiel d'action (en mV)</b>	59.0 +/- 7.3	49.8 +/- 11.4 (p=0.015)	59,0 +/- 7.7	50.7 +/- 17.3 (p=0.094)
<b>Résistance membranaire (en <math>\Omega</math>)</b>	561 +/- 346	468 +/- 148 (n.s.)	602 +/- 58	644 +/- 114 (n.s.)

Les deux énantiomères diminuent de manière significative l'amplitude du potentiel d'action, mais n'ont aucune influence sur les autres paramètres.

5 4.2.2. Effet des énantiomères D et L de l'acétyl-leucine sur des neurones hyperpolarisés.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous:

	Acétyl-L-leucine (n= 5)		Acétyl-D-leucine (n= 6)	
	Avant l'application	Pendant l'application	Avant l'application	Pendant l'application
<b>Potentiel de membrane (en mV)</b>	-70.0 +/- 2.1	-71.6 +/- 3.2 (n.s.)	-72.2 +/- 5.2	-67.2 +/- 4.6 (p=0.031)
<b>Résistance membranaire (en <math>\Omega</math>)</b>	364 +/- 167	394 +/- 199 (n.s.)	586 +/- 515	440 +/- 364 (n.s.)

Seul l'énantiomère D augmente de manière significative le potentiel de membrane des neurones hyperpolarisés.

10

4.2.3. Effet des énantiomères D et L de l'acétyl-leucine sur des neurones dépolarisés.

Après quelques minutes d'application de l'énantiomère D, un arrêt des potentiels d'action dû à un blocage du potentiel de membrane à un niveau plus dépolarisé se

15

produit. Cet effet n'a pas été observé avec l'énantiomère L.

Les résultats ci-dessus montrent que l'énantiomère D de l'acétyl-leucine possède une action spécifique sur le  
5 potentiel de membrane.

**Exemple 5: Effet *in vivo* des énantiomères (D) et (L) de l'acétyl-leucine chez le rat.**

Des essais préliminaires dans un modèle de neurotomie  
10 unilatérale chirurgicale chez le chat montrent que les deux énantiomères (D) et (L) de l'acétyl-leucine sont actifs.

**REVENDICATIONS**

1. Utilisation de l'acétyl-leucine pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les syndromes de  
5 déafférentiation aiguë chez des patients dont le déficit vestibulaire est inférieur à 88%, avantageusement inférieur à 75% aux épreuves caloriques.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en  
10 ce que les syndromes sont des syndromes de déafférentiation intermittente aiguë consécutifs à un déséquilibre de la circulation de l'influx nerveux à prédominance unilatérale dans un nerf auditif.
- 15 3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les syndromes sont des syndromes de déafférentiation intermittente aigue consécutifs à tout évènement conduisant à la rupture unilatérale de la circulation de l'influx nerveux dans le nerf auditif  
20 accompagné de vertiges.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les syndromes sont des syndromes de déafférentiation aiguë consécutifs à une neurotomie  
25 chirurgicale unilatérale.
5. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que les syndromes sont des syndromes de déafférentiation intermittente aigue consécutifs à une  
30 neurotomie unilatérale choisie dans le groupe comprenant les neurotomies unilatérales traumatiques, les neurotomies unilatérales liées à une ischémie aigue du

nerf auditif, les neurotomies unilatérales dues à des compressions extrinsèques, les neurotomies unilatérales dues à des oedèmes de structure et les neurotomies unilatérales consécutives aux atteintes virales  
5 endogènes.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acétyl-leucine est choisie dans le groupe comprenant la (DL)-acétyl-leucine,  
10 la (D)-acétyl-leucine et la (L)-acétyl-leucine.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acétyl-leucine est administrée par voie orale ou par voie intraveineuse.  
15

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acétyl-leucine est administrée par voie orale à une dose comprise entre 500 mg et 10 g par jour, avantageusement entre 1 et 2 g par  
20 jour.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acétyl-leucine est administrée par voie intraveineuse à une dose comprise  
25 entre 500 mg et 1 g par jour en continu.

**REVENDEICATIONS MODIFIEES**  
**reçues par le Bureau International le 16 Juin 2006 (16.06.06)**

1. Utilisation de l'acétyl-leucine pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les syndromes de déafférentiation aigue chez des patients dont le déficit vestibulaire est inférieur ou égal à 75% aux épreuves caloriques.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les syndromes sont des syndromes de déafférentiation intermittente aiguë consécutifs à un déséquilibre de la circulation de l'influx nerveux à prédominance unilatérale dans un nerf auditif.
3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les syndromes sont des syndromes de déafférentiation intermittente aigue consécutifs à tout évènement conduisant à la rupture unilatérale de la circulation de l'influx nerveux dans le nerf auditif accompagné de vertiges.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les syndromes sont des syndromes de déafférentiation aiguë consécutifs à une neurotomie chirurgicale unilatérale.
5. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que les syndromes sont des syndromes de déafférentiation intermittente aigue consécutifs à une neurotomie unilatérale choisie dans le groupe comprenant les neurotomies unilatérales traumatiques, les neurotomies unilatérales liées à une ischémie aigue du

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/060841

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/198 A61P27/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VIBERT NICOLAS ET AL: "In vitro effects of acetyl-DL-Ieucine (tanganil(R)) on central vestibular neurons and vestibulo-ocular networks of the guinea-pig" EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 13, no. 4, February 2001 (2001-02), pages 735-748, XP002351913 ISSN: 0953-816X abstract page 747, column 1, paragraph 1 page 747, column 2, paragraph 4 ----- -/--	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search  <p style="text-align: center;">26 May 2006</p>	Date of mailing of the international search report  <p style="text-align: center;">07/06/2006</p>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <p style="text-align: center;">Tardi, C</p>	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/060841

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE MEDLINE [Online]  US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM),  BETHESDA, MD, US; August 1997 (1997-08),  SUN J: "[Effects of acetyl-DL-leucine on  the recovery of the locomotor equilibrium  and spontaneous discharge of lateral  vestibular nucleus neurons in unilateral  vestibular neurectomized cats]"  XP002352138  Database accession no. NLM10074280  abstract  &amp; ZHONGGUO YING YONG SHENG LI XUE ZA ZHI  = ZHONGGUO YINGYONG SHENGLIXUE ZAZHI =  CHINESE JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY. AUG  1997,  vol. 13, no. 3, August 1997 (1997-08),  pages 257-260,  ISSN: 1000-6834</p>	1-9
A	<p>RASCOL O ET AL: "Antivertigo Medications  and Drug-Induced Vertigo".  DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT,  vol. 50, no. 5, 1995, pages 777-791,  XP002088219  ISSN: 0012-6667  page 784, column 1, paragraph 5 - column  2, paragraph 3</p>	1-9
A	<p>FR 2 749 512 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT)  12 December 1997 (1997-12-12)  the whole document</p>	
A	<p>WO 2004/096256 A (THE UNITED STATES OF  AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY  OF THE N) 11 November 2004 (2004-11-11)  the whole document</p>	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/060841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2749512	A	12-12-1997	NONE
WO 2004096256	A	11-11-2004	NONE

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2006/060841

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
 INV. A61K31/198 A61P27/16

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, WPI Data, PAJ, 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
X	VIBERT NICOLAS ET AL: "In vitro effects of acetyl-DL-Ieucine (tanganil(R)) on central vestibular neurons and vestibulo-ocular networks of the guinea-pig" EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 13, no. 4, février 2001 (2001-02), pages 735-748, XP002351913 ISSN: 0953-816X abrégé page 747, colonne 1, alinéa 1 page 747, colonne 2, alinéa 4 ----- -/--	1-9

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

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

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

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

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

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

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

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

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

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

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 mai 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/06/2006

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, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Tardi, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2006/060841

C(sulte). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE MEDLINE [Online]                      US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM),                      BETHESDA, MD, US; août 1997 (1997-08),                      SUN J: "[Effects of acetyl-DL-leucine on                      the recovery of the locomotor equilibrium                      and spontaneous discharge of lateral                      vestibular nucleus neurons in unilateral                      vestibular neurectomized cats]"                      XP002352138                      Database accession no. NLM10074280                      abrégé                      &amp; ZHONGGUO YING YONG SHENG LI XUE ZA ZHI                      = ZHONGGUO YINGYONG SHENGLIXUE ZAZHI =                      CHINESE JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY. AUG                      1997,                      vol. 13, no. 3, août 1997 (1997-08), pages                      257-260,                      ISSN: 1000-6834</p>	1-9
A	<p>RASCOL O ET AL: "Antivertigo Medications                      and Drug-Induced Vertigo"                      DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT,                      vol. 50, no. 5, 1995, pages 777-791,                      XP002088219                      ISSN: 0012-6667                      page 784, colonne 1, alinéa 5 - colonne 2,                      alinéa 3</p>	1-9
A	<p>FR 2 749 512 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT)                      12 décembre 1997 (1997-12-12)                      le document en entier</p>	
A	<p>WO 2004/096256 A (THE UNITED STATES OF                      AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY                      OF THE N) 11 novembre 2004 (2004-11-11)                      le document en entier</p>	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2006/060841

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2749512	A	12-12-1997	AUCUN	
WO 2004096256	A	11-11-2004	AUCUN	