

(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
19 mai 2016 (19.05.2016)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2016/075161 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/198 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2015/076248

(22) Date de dépôt international :
10 novembre 2015 (10.11.2015)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
2014/5061 10 novembre 2014 (10.11.2014) BE

(71) Déposants : VALORE SA [BE/BE]; Bâtiment Activalis,
Rue Jules Bordet, Zone Industrielle C, 7180 Seneffe (BE).
UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
[BE/BE]; Place de l'Université 1, 1348 Louvain-la-Neuve
(BE).

(72) Inventeurs : NIEBES, Paul; 64, rue du Lambais, 1390
Grez-Doiceau (BE). MAY, Bronislav Henric; 5, Frans
Courtensdreef, 3090 Overijse (BE). RACHIDI, Saïd; 20,
avenue des Sobiers, 7022 Hyon (BE). ESTAGER, Julien;
Pierstraat 191, 2550 Kontich (BE). SONVEAUX, Pierre;
Voskapelstraat 63, 1933 Sterrebeek (BE). VAZEILLE,
Thibaut; 121, rue Victor Hugo, 1030 Schaerbeek (BE).
PORPORATO, Paolo Ettore; 55 boîte 19, boulevard Au-
guste Reyers, 1030 Schaerbeek (BE). PAYEN, Valéry;
Rue Paul Devigne, 66, 1030 Schaerbeek (BE).

(74) Mandataires : PAEMEN, Liesbet Rita Johanna et al.;
De Clercq & Partners, E. Gevaertdreef 10a, 9830 Sint-Mar-
tens-Latem (BE).

(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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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, ST, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

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

Publiée :

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

(54) Title : ANTIMETASTATIC COMPOSITION COMPRISING AT LEAST ONE FLAVANOL-TYPE COMPOUND

(54) Titre : COMPOSITION ANTIMÉTASTATIQUE COMPRENANT AU MOINS UN COMPOSÉ DE TYPE FLAVANOL

(57) Abstract : The invention relates to an antimetastatic composition comprising at least one flavanol-type compound for the use thereof as a medicament, said at least one flavanol-type compound being present in the form of a complex formed by the creation of coordinate bonds with at least one basic amino acid and/or at least one derivative of a basic amino acid.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à une composition antimétastatique comprenant au moins un composé de type flavanol pour un usage comme médicament, ledit au moins un composé de type flavanol étant présent sous la forme d'un complexe formé par établissement de liaisons de coordination avec au moins un acide aminé basique et/ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique.



WO 2016/075161 A1

**Composition antimétastatique comprenant au moins un composé de
type flavanol**

La présente invention se rapporte à une composition
5 comprenant au moins un composé de type flavanol pour un usage comme médicament.

Les catéchines sont des molécules phytochimiques connues pour leurs caractéristiques anti-oxydatives et chimioprotectrices. Elles sont
10 présentes dans une grande partie des aliments végétaux et en hautes concentrations dans les feuilles de thé. Les études épidémiologiques démontrant l'effet anti cancérogène des fruits et du thé vert ont incité des investigations sur leur activité anti-tumorigénique. Néanmoins leur structure générale commune, des différences importantes dans leurs caractéristiques
15 biochimiques et les conséquences de celles-ci sur la biodisponibilité et la stabilité de ces composés ont fait que les résultats observés in vitro n'étaient pas toujours représentatifs.

L'activité anti métastatique d'une composition comprenant au moins un composé de type flavanol est suggérée dans l'étude de Menon et
20 al. (Cancer Letters 1999, 141:159-165). Cet article indique que l'invasion de cellules de mélanome est inhibée chez des souris ayant reçus par injection intraveineuse des cellules cancéreuses lorsqu'elles sont traitées avec de la catéchine, un composé de type flavanol. Cette étude propose plus particulièrement que l'inhibition de l'invasion de cellules de mélanome est
25 due à une activité inhibitrice de la catéchine sur l'action des métalloprotéinases, ce qui permettrait de bloquer la dégradation de la trame conjonctive par ces enzymes et ce qui empêcherait ainsi les cellules tumorales de pénétrer dans un organe sain et d'y former des métastases.

Similairement, l'effet anti-tumorigénique d'une autre
30 composition comprenant au moins un composé de type flavanol est décrit dans l'étude de Weyant et al. (Cancer Research 2001, 61:118-125). Cette

étude émet l'hypothèse selon laquelle la (+)-catéchine modifierait l'adhésion des cellules épithéliales à la matrice extracellulaire et induirait des changements dans le cytosquelette des cellules tumorales, ce qui aurait pour conséquence de moduler la migration des cellules cancéreuses.

5 Néanmoins, des études plus récentes démontrent que l'effet antiprolifératif de la catéchine est négligeable comparé à celui de l'épigallocatechin-3-gallate (EGCG), le flavanol le plus abondant du thé vert (Du et al. 2012, Nutrients 4 :1679-1691). Il reste aussi beaucoup de questions concernant le mode d'action de ces composés pour pouvoir
10 développer le potentiel de ces flavonoïdes comme agents thérapeutiques.

S'il est bien connu que les cellules progénitrices métastatiques, c'est-à-dire les cellules à l'origine des métastases, requièrent un très important approvisionnement en substrats énergétiques afin
15 d'assurer leur survie et leur prolifération dans un environnement qui leur est hostile, les voies métaboliques contrôlant la dissémination des cellules tumorales lors du processus métastatique sont encore très peu connues. Toutefois, dans les travaux de Porporato et al. . Cell Reports 2014, 8:54-66), il a été démontré qu'une production accrue de radical superoxyde par les
20 cellules progénitrices métastatiques favoriserait leur migration. Plus spécifiquement, il a été démontré, au niveau mitochondrial des cellules progénitrices métastatiques, qu'un déséquilibre entre un excès de production de radical superoxyde et d'espèces réactives dérivées de l'oxygène (ROS) et les systèmes antioxydants capables de détruire ceux-ci
25 pourrait expliquer la possibilité pour ces cellules cancéreuses de se disséminer vers des tissus distants de la tumeur de départ qu'elles colonisent pour y développer des métastases.

Afin de contrôler cette surproduction mitochondriale de radical superoxyde et d'autres espèces réactives dérivées de l'oxygène (ROS) par
30 les cellules progénitrices métastatiques et dans le but d'inhiber la migration de ces dernières, il a été envisagé d'utiliser des antioxydants ciblant

sélectivement les mitochondries de ces cellules comme inhibiteurs de la production mitochondriale de superoxyde. Sont par exemple actuellement utilisés des inhibiteurs comme des sels de triphénylphosphonium de molécules quinoniques (mitoQ) ou dérivées de la pipéridine (mitoTEMPO),
5 le groupe triphénylphosphonium permettant la pénétration de ces produits dans les mitochondries. Toutefois, la toxicité de ces sels de triphénylphosphonium de molécules quinoniques ou dérivées de la pipéridine est largement méconnue.

De plus, les antioxydants généraux à action non ciblée pour
10 les mitochondries, tels que la N-acétylcystéine, la vitamine C et le trolox, peuvent favoriser la croissance tumorale (Porporato PE et Sonveaux P, Mol. Cell Oncol. 2015 ;2: DOI:10.4161/23723548.2014.968043) et la dissémination métastatique (Piskounova et al, Nature 2015 doi:10.1038/nature15726 ; Le Gal et al, Sci Transl Med. 2015;7:308re8).

15 Malheureusement, les compositions antimétastatiques actuellement connues et comprenant des antioxydants ne permettent de minimiser la migration des cellules progénitrices métastatiques que de façon peu significative.

20 Sommaire de l'invention

La présente invention se rapporte à une composition comprenant au moins un composé de type flavanol qui est caractérisée en ce que ledit au moins un composé de type flavanol est présent sous la forme d'un complexe formé par établissement de liaisons de coordination
25 avec au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique. Suivant l'invention, il s'agit donc d'un complexe moléculaire formé entre un composé de type flavanol et au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique par établissement de liaisons de coordination.

Selon un premier aspect, la présente invention concerne une composition comprenant au moins un composé de type flavanol pour une utilisation dans le traitement préventif et/ou curatif de métastases de cancer, caractérisée en ce que ledit au moins un composé de type flavanol est

5 présent sous la forme d'un complexe formé par établissement de liaisons de coordination avec au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique.

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ledit composé de type flavanol est choisi dans le groupe constitué

10 de la (+)-catéchine, de la (-)-catéchine, de la (+)-épicatéchine, de la (-)-épicatéchine, de la (+)-épigallocatechine, de la (-)-épigallocatechine, du (+)-épicatéchine gallate, du (-)-épicatéchine gallate, de la (+)-gallocatechine, de la (-)-gallocatechine, du (+)-gallocatechine gallate, du (-)-gallocatechine gallate, et de leurs mélanges. Dans un mode de réalisation préféré, la

15 composition est caractérisée en ce que ledit composé de type flavanol est la catéchine ou un dérivé de la catéchine.

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ledit complexe présente un ratio d'équivalence molaire entre ledit composé de type flavanol et ledit au moins un acide aminé basique ou ledit

20 au moins un dérivé d'un acide aminé basique compris entre 1 : 0,25 et 1 : 5, de préférence entre 1 : 1 et 1 : 4, préférentiellement entre 1 : 1 et 1 : 3, de façon préférée entre 1 : 1 et 1 : 2,5, plus préférentiellement entre 1 : 1 et 1 : 2. Dans un mode de réalisation préféré, la composition est caractérisée en ce que ledit complexe présente un ratio d'équivalence molaire entre ledit

25 composé de type flavanol et ledit au moins un acide aminé basique ou ledit au moins un dérivé d'un acide aminé basique compris entre 1 : 2 et 1 : 4, comme par exemple 1 : 2.

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ledit au moins un acide aminé basique est choisi dans le groupe constitué de la lysine, de l'arginine, de l'ornithine, de la citruline, de

30 l'histidine, de la pyrlysine, du tryptophane, de la proline, et leurs mélanges.

Dans un mode de réalisation préféré ledit au moins un acide aminé basique est la lysine.

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un acide. Dans un mode de réalisation préféré ledit au moins un acide est choisi dans le groupe
5 constitué de l'acide ascorbique, de l'acide acétique, de l'acide citrique, de l'acide chlorhydrique, et de leurs mélanges.

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ledit au moins un composé de type flavanol présent sous la forme
10 d'un complexe est présent en une concentration molaire comprise entre 0,01 μM et 5000 μM , de préférence comprise entre 0,02 μM et 2500 μM , préférentiellement comprise entre 0,1 μM et 1000 μM , de préférence comprise entre 0,5 μM et 500 μM .

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée
15 en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs excipients biocompatibles.

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme liquide ou sous forme solide, de préférence sous forme solide hydrosoluble comme de la poudre ou un comprimé ou encore un ovule ou un suppositoire.

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée
20 en ce qu'elle est formulée pour une utilisation par voie orale, rectale, vaginale, injectable ou cutanée.

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la teneur en au moins un composé de type flavanol présent sous
25 la forme d'un complexe formé par établissement de liaisons de coordination avec au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique est comprise entre 15 et 95% en poids par rapport au poids total de ladite composition, de préférence entre 60 et 90%, avantageusement de 65 à 85% par rapport au poids total de ladite
30 composition.

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce qu'en solution 0,01 molaire à 25°C, elle présente un pH égal ou supérieur à 3, de préférence compris entre 4 et 11, de manière avantageuse compris entre 4,5 et 9. Dans un mode de réalisation préféré, elle présente
5 un pH compris entre 7,2 et 7,4,

Dans un mode de réalisation, le cancer est un cancer du foie, de la prostate, du sein, de l'utérus, des testicules, de la vessie, des reins, des poumons, des bronches, des os, de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, du colon-rectum, ou encore du cerveau. Dans un
10 mode de réalisation, le cancer est un cancer hépatocellulaire. Dans un mode de réalisation, le cancer est une leucémie, un myélome, un lymphome, ou un mélanome.

Selon un autre aspect, l'invention concerne une composition antimétastatique comprenant au moins un composé de type flavanol pour
15 un usage comme médicament, caractérisée en ce que ledit au moins un composé de type flavanol est présent sous la forme d'un complexe formé par établissement de liaisons de coordination avec au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique. Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ledit au moins un
20 composé de type flavanol présent sous la forme d'un complexe est présent en une concentration molaire comprise entre 0,01 μM et 5000 μM , de préférence comprise entre 0,02 μM et 2500 μM , préférentiellement comprise entre 0,1 μM et 1000 μM , de préférence comprise entre 0,5 μM et 500 μM . Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ledit
25 composé de type flavanol est choisi dans le groupe constitué de la (+)-catéchine, de la (-)-catéchine, de la (+)-épicatéchine, de la (-)-épicatéchine, de la (+)-épigallocatechine, de la (-)-épigallocatechine, du (+)-épicatéchine gallate, du (-)-épicatéchine gallate, de la (+)-gallocatechine, de la (-)-gallocatechine, du (+)-gallocatechine gallate, du (-)-gallocatechine gallate et
30 leurs mélanges. Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ledit au moins un acide aminé basique est choisi

dans le groupe constitué de la lysine, de l'arginine, de l'ornithine, de la citruline, de l'histidine, de la pyrolysine, de la proline, et du tryptophane, et de leurs mélanges. Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ledit complexe présente un ratio d'équivalence

5 molaire entre ledit composé de type flavanol et ledit au moins un acide aminé basique ou ledit au moins un dérivé d'un acide aminé basique compris entre 1 : 0,25 et 1 : 5, de préférence entre 1 : 1 et 1 : 4, préférentiellement entre 1 : 1 et 1 : 3, de façon préférée entre 1 : 1 et 1 : 2,5, plus préférentiellement entre 1 : 1 et 1 : 2. Dans un mode de réalisation, la

10 composition est caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs excipients biocompatibles. Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce qu'elle peut comprendre en outre un acide. Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ledit acide est choisi dans le groupe constitué de l'acide ascorbique, de

15 l'acide acétique, de l'acide citrique, de l'acide chlorhydrique, et leurs mélanges. Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisées en ce qu'elle se présente sous forme liquide ou sous forme solide, de préférence sous forme solide hydrosoluble comme de la poudre ou un comprimé ou encore un ovule ou un suppositoire. Dans un mode de

20 réalisation, l'invention comprend la composition comme décrite ci-dessus pour une utilisation par voie orale, rectale, vaginale, injectable ou cutanée. Dans un mode de réalisation, la composition est, caractérisée en ce que la teneur en au moins un composé de type flavanol présent sous la forme d'un complexe formé par établissement de liaisons de coordination avec au

25 moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique est comprise entre 15 et 95% en poids par rapport au poids total de ladite composition, de préférence entre 60 et 90%, avantageusement de 65 à 85% par rapport au poids total de ladite composition. Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que, en solution 0,01

30 molaire à 25°C, elle présente un pH égal ou supérieur à 3, de préférence compris entre 4 et 11, de manière avantageuse compris entre 4,5 et 9. Dans

un mode de réalisation, l'invention se rapporte à la composition comme décrite ci-dessus pour le traitement préventif et/ou curatif des cancers du foie, de la prostate, du sein, de l'utérus, des testicules, de la vessie, des reins, des poumons, des bronches, des os, de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, du colon-rectum ou encore du cerveau. Dans un mode de réalisation, l'invention se rapporte à la composition comme décrite ci-dessus pour le traitement préventif et/ou curatif du cancer, de préférence du cancer hépatocellulaire. Dans un mode de réalisation, l'invention se rapporte à la composition comme décrite ci-dessus pour le traitement préventif et/ou curatif des leucémies. Dans un mode de réalisation, l'invention se rapporte à la composition comme décrite ci-dessus pour le traitement préventif et/ou curatif des myélomes. Dans un mode de réalisation, l'invention se rapporte à la composition comme décrite ci-dessus pour le traitement préventif et/ou curatif des lymphomes. Dans un mode de réalisation, l'invention se rapporte à la composition comme décrite ci-dessus pour le traitement préventif et/ou curatif des mélanomes. L'invention se rapporte aussi à l'utilisation d'une composition comme décrite ci-dessus pour la fabrication d'un médicament antimétastatique.

Les revendications indépendantes et dépendantes définissent les caractéristiques particulières et préférées de l'invention. Les caractéristiques des revendications dépendantes peuvent être combinées aux caractéristiques des revendications indépendantes ou à d'autres revendications dépendantes le cas échéant. Les revendications jointes sont également explicitement incluses par référence dans la présente description.

Description détaillée de l'invention.

Avant de décrire la présente invention plus en détail, il convient de comprendre que cette invention ne se limite pas aux compositions, utilisations, procédés particuliers, composants, produits ou

combinaisons décrits, ces compositions, utilisations, procédés, composants, produits ou combinaisons pouvant, bien entendu, varier. Il est aussi entendu que la terminologie utilisée ici ne saurait être considérée comme restrictive, étant donné que le champ d'application de la présente invention n'aura de
5 limite que les revendications jointes.

Telles qu'utilisées ici, les formes singulières «un», «une» et «le», «la» incluent les références singulières et plurielles sauf si le contexte indique clairement le contraire.

Les termes «comprenant», «comprend» et «composé de» tels qu'utilisés ici sont synonymes de «incluant», «inclus» ou «contenant»,
10 «contient», et sont inclusifs ou ouverts et n'excluent pas les membres, éléments ou étapes de procédé supplémentaires non évoqués. Il ne faut pas oublier que les termes «comprenant», «comprend» et «composé de» tels qu'utilisés ici comprennent les termes «constitué de», «consiste à» et
15 «consiste en», ainsi que les termes «consistant essentiellement en», «consiste essentiellement à» et «consiste essentiellement en».

L'évocation de plages de valeur numériques par leurs points extrêmes inclut tous les nombres et fractions intégrés dans les plages respectives, ainsi que les points extrêmes récités.

20 Le terme « environ » ou « approximativement » tel qu'utilisé ici quand appliqué à une valeur mesurable telle qu'un paramètre, une quantité, une durée temporelle, et autres similaires, signifie qu'il y a un degré de variation de ± 20 % ou moins, de préférence de ± 10 % ou moins, plus préférentiellement de ± 5 % ou moins, et encore plus préférentiellement de
25 ± 1 % ou moins par rapport à la valeur spécifiée, dans la mesure où ces variations sont appropriées pour la réalisation de la présente invention. Il est entendu que la valeur à laquelle le qualificatif «environ» ou «approximativement» fait référence est elle-même également spécifiquement et de préférence, décrite.

30 Alors que les termes « un ou plusieurs » ou « au moins un », tel que un ou plusieurs ou au moins un membre(s) d'un groupe de

membres, est clair en tant que tel, au moyen d'une démonstration par l'exemple, le terme inclut entre autres une référence à l'un quelconque desdits membres, ou à au moins deux quelconques desdits membres, comme par exemple, ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 , ≥ 6 ou ≥ 7 etc. desdits membres, et
5 jusqu'à tous lesdits membres.

Toutes les références citées dans la présente description sont incorporées ici par référence dans leur intégralité. En particulier, les enseignements de toutes les références mentionnées expressément ici sont incorporés par référence.

10 À moins qu'ils ne soient définis autrement, tous les termes utilisés dans la description de l'invention, y compris les termes techniques et scientifiques, ont la signification communément comprise par toute personne versée dans l'art dont relève l'invention. En complément d'information, des définitions des termes sont incluses pour mieux
15 appréhender l'enseignement de la présente invention.

Dans les paragraphes suivants, différents aspects de l'invention sont définis plus en détail. Chaque aspect ainsi défini peut être combiné avec un ou d'autres aspects quelconques sauf indication claire du contraire. En particulier, toute caractéristique indiquée comme étant
20 préférée ou avantageuse peut être combinée avec une ou d'autres caractéristiques indiquées comme étant préférées ou avantageuses.

Toute référence dans cette description à « un mode de réalisation » signifie qu'une fonction, structure ou caractéristique particulière décrite relativement au mode de réalisation est incluse dans au moins un
25 mode de réalisation de la présente invention. Ainsi, les occurrences de la phrase « dans un mode de réalisation » en divers endroits de cette description ne font pas toutes nécessairement référence au même mode de réalisation, mais le peuvent. Par ailleurs, les fonctions, structures ou caractéristiques particulières peuvent être combinées de toute manière
30 appropriée, comme cela apparaîtrait évident à l'homme du métier à la lecture de cette description, dans un ou plusieurs modes de réalisation. Par

ailleurs, alors que certains modes de réalisation décrits ici comprennent certaines mais pas d'autres caractéristiques incluses dans d'autres modes de réalisation, les combinaisons de caractéristiques des différents modes de réalisation relèvent du champ d'application de l'invention, et forment
5 différents modes de réalisation, comme le comprendrait l'homme du métier. Par exemple, dans les revendications jointes, l'un quelconque des modes de réalisation revendiqués peut être utilisé dans n'importe quelle combinaison.

Dans la description détaillée suivante de l'invention, il est fait référence aux figures annexées qui font partie intégrante de l'invention, et
10 dans lesquelles sont représentés, à titre d'illustration uniquement, les modes de réalisation spécifiques dans lesquels l'invention peut être pratiquée. Il est entendu que d'autres modes de réalisation peuvent être utilisés et des modifications structurales ou logiques peuvent être apportées sans sortir du champ d'application de la présente invention. La description détaillée
15 suivante ne doit donc pas être considérée comme limitative, et le champ d'application de la présente invention est défini par les revendications jointes.

Telle qu'utilisée ici, l'expression « composition comprenant au moins un composé de type flavanol », en sens de la présente invention, fait
20 référence à une composition comprenant un ou plusieurs composés de type flavanol. Ceci comprend mais n'est pas limité à une composition comprenant principalement ou constituée exclusivement d'au moins un composé de flavanol.

Par les termes « composition antimétastatique », on entend,
25 au sens de la présente invention, une composition empêchant ou du moins minimisant la formation de métastases, c'est-à-dire empêchant ou du moins minimisant la dissémination (migration) et/ou l'invasion et/ou la croissance et/ou la prolifération d'une cellule tumorale (cellule progénitrice métastatique) à distance du site initialement affecté et dans un tissu ou un
30 organe atteint par voie sanguine ou lymphatique. Similairement, telle qu'utilisée ici, par l'expression « une méthode de traitement

antimétastatique » on entend, au sens de la présente invention, un traitement empêchant ou du moins minimisant la formation de métastases, c'est-à-dire empêchant ou du moins minimisant la dissémination (migration) et/ou l'invasion et/ou la croissance et/ou la prolifération d'une cellule
5 tumorale (cellule progénitrice métastatique) à distance du site initialement affecté et dans un organe atteint par voie sanguine ou lymphatique.

Par le terme « patient » on entend tout animal qui est demandeur d'un traitement selon l'invention. Ceci comprend aussi bien l'animal, plus particulièrement l'animal mammifère, que l'homme.

10 Par les termes « cellules progénitrices métastatiques », on entend, au sens de la présente invention, des cellules qui sont à l'origine des métastases.

Par les termes « un dérivé d'un acide aminé basique », on entend, au sens de la présente invention, toute dérivation chimique d'un
15 acide aminé basique, comme par exemple un ajout d'un groupement $-CH_3$, $-C_2H_5$ ou encore d'un groupement amine.

Les flavanols, flavanols-3, flavan-3-ols ou encore catéchines sont une sous-famille de flavonoïdes qui sont des métabolites secondaires des plantes partageant tous une même structure de base formée par deux
20 cycles aromatiques reliés par trois carbones : $C_6-C_3-C_6$.

Par le terme « un dérivé de catéchine » on entend, au sens de la présente invention, une catéchine dont une ou plusieurs de ces fonctions OH est dérivatisée, par exemple par alkoxylation ou par acylation, comme par exemple la tétraméthoxy-catéchine, la penta-acétoxy-catéchine, et des
25 dérivés cycliques.

Les flavonols sont présents dans les compositions selon l'invention sous la forme d'un complexe formé par l'établissement de liaisons de coordination avec au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide basique. On fait référence à un complexe formé par
30 l'établissement de liaisons de coordination car les acides et les bases faibles, comme la (+) catéchine, sont caractérisés par le fait qu' en solution,

ils sont à plus de 99% de leur concentration sous forme non-ionique, ce qui veut dire, très peu d'ions en solution et donc pas de formation de sels.

Dans le cadre de la présente invention, il a été observé de façon tout à fait surprenante qu'un composé de type flavanol, sous la forme
5 d'un complexe formé par établissement de liaisons de coordination avec au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique, permet de disposer d'une composition qui peut être utilisée comme composition antimétastatique, c'est à dire qui peut être utilisée comme médicament permettant d'inhiber la migration de cellules progénitrices
10 métastatiques au départ d'une tumeur primaire.

Il a par ailleurs été montré que cette composition n'est pas toxique, ne bloque pas la respiration mitochondriale des cellules saines et agit comme agent modulateur de la production de superoxyde et d'espèces réactives de l'oxygène produites par les cellules progénitrices
15 métastatiques, ce qui constitue un intérêt certain pour une utilisation comme médicament notamment pour l'être humain.

D'une part, il a été observé de façon surprenante qu'un composé de type flavanol sous la forme d'un complexe suivant l'invention permet de réguler (c'est-à-dire de moduler) une production excessive, par
20 les cellules progénitrices métastatiques, de superoxyde et d'espèces réactives de l'oxygène sans pour autant inhiber ou supprimer complètement leur présence qui est naturellement requise au niveau des cellules saines, notamment pour assurer une communication correcte entre cellules et au bon fonctionnement des ces dernières.

25 D'autre part, il a été montré, pour la première fois, qu'un composé de type flavanol sous la forme d'un complexe suivant l'invention est à même d'induire une réduction significative du nombre de cellules progénitrices métastatiques migrant depuis une tumeur primaire jusqu'à un organe sain.

30 Par le terme « migration » ou « dissémination », on entend, au sens de la présente invention, le déplacement de cellules progénitrices

métastatiques depuis un site originel (tumeur primaire) vers d'autres parties du corps (en utilisant le système lymphatique et/ou le système sanguin).

C'est dans le cadre de la présente invention que, de façon tout à fait surprenante et pour la première fois, un composé de type flavanol
5 sous la forme d'un complexe suivant l'invention a été identifié comme étant un inhibiteur permettant de réduire d'au moins 5 à 10%, de préférence d'au moins 20 à 40%, préférentiellement d'au moins 50 à 75% le nombre de cellules progénitrices métastatiques migrant d'une tumeur primaire vers un organe sain, ce composé de type flavanol sous la forme d'un complexe
10 suivant l'invention modulant la production de superoxyde et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites par ces cellules cancéreuses.

Sans vouloir être en aucune façon limité par la théorie, il est estimé qu'une partie de l'effet pourrait être attribué à l'effet sur la production de superoxyde et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les
15 mitochondries des cellules progénitrices métastatiques. Notons que l'art antérieur est totalement muet quant à ce mode d'action de modulation d'un composé de type flavanol sous la forme d'un complexe sur une production de superoxyde et d'espèces réactives de l'oxygène par des cellules progénitrices métastatiques. Ce mode d'action est d'autant plus surprenant
20 que, même si les composés de type flavanol sont connus comme étant des composés antioxydants particulièrement puissants même à faible concentration, ils sont également reconnus pour avoir une très faible capacité de pénétration membranaire. Par conséquent, il n'était certainement pas attendu que de tels composés de type flavanol, même
25 sous la forme d'un complexe comme le prévoit la présente invention, puissent pénétrer au travers des membranes mitochondriales des cellules progénitrices métastatiques pour y moduler une production excessive de superoxyde et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et ainsi avoir un impact significatif sur la réduction du nombre de cellules progénitrices
30 métastatiques migrantes, ce qui n'a été mis en évidence que dans le cadre de la présente invention.

Dans tous les cas et en particulier dans le cas des métastases, il est préférable que le capteur et le modulateur de la production excessive de radicaux libres par les cellules progénitrices métastatiques arrive au bon endroit, au bon moment, à la bonne concentration et agisse suffisamment vite tout en étant non toxique pour la machinerie cellulaire. Dans le cadre de la présente invention, il a été déterminé, contre toute attente, qu'un composé de type flavanol, sous la forme d'un complexe formé par établissement de liaisons de coordination avec au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique, répond parfaitement à tous ces critères.

Plus particulièrement, il a été mis en évidence, dans le cadre de la présente invention, qu'un composé de type flavanol sous la forme d'un complexe suivant l'invention permet d'agir directement et rapidement au niveau de la tumeur primaire en modulant adéquatement la présence de radical superoxyde mitochondrial et de ROS produits par les cellules progénitrices métastatiques en minimisant ainsi significativement la migration de ces dernières. En supposant qu'un composé de type flavanol sous la forme d'un complexe suivant l'invention soit capable de pénétrer au travers de la membrane mitochondriale, ceci permettrait à ce composé de capter une proportion adéquate du radical superoxyde mitochondrial et des ROS produits par les mitochondries des cellules progénitrices métastatiques. Selon les observations des inventeurs, le captage et la modulation du radical superoxyde mitochondrial et des ROS s'effectuent de façon adéquate pour respecter l'équilibre physiologique naturel de la présence de radical superoxyde mitochondrial et de ROS au niveau des cellules saines.

Ceci est particulièrement avantageux puisque le problème de dissémination (migration) de ces cellules progénitrices métastatiques est attaqué à la source en ciblant les cellules tumorales circulantes et en inhibant par conséquent leur migration vers des organes et des tissus sains et la formation de métastases, ceci sans qu'aucune toxicité ne soit observée

et sans affecter les cellules saines. Par conséquent, dès lors que l'action du composé de type flavanol présent sous la forme d'un complexe suivant l'invention s'effectue au moins en partie en ciblant des cellules progénitrices métastatiques dans le système sanguin ou lymphatique, le risque que ces
5 dernières atteignent effectivement un organe ou un tissu sain est significativement minimisé.

Indépendamment de toute théorie, il a été établi que les compositions selon l'invention ont un effet antimétastatique prononcé dans un modèle de métastase reconnu. Dans un mode de réalisation, il a été
10 établi qu'une composition comprenant un complexe de (+) catéchine présent sous la forme d'un complexe formé par établissement de liaisons de coordination avec au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique a un effet anti-métastatique particulièrement élevé. Dans un mode de réalisation particulièrement envisagé, la (+)
15 catéchine est présente sous forme d'un complexe avec un acide aminé basique comme la lysine ou la proline, ou un dérivé de la lysine ou de la proline. En effet, les acides aminés basiques jouent un rôle essentiel dans la composition du collagène et sont essentiels pour la formation des cross-links du collagène.

20 Dans un mode de réalisation, la composition comprend un complexe d'une catéchine avec un acide aminé basique, dans lequel le flavanol est choisi dans le groupe constitué de la (+)-catéchine, de la (-)-catéchine, de la (+)-épicatéchine, de la (-)-épicatéchine, de la (+)-épi-gallocatechine, de la (-)-épigallocatechine, de la (+)-gallocatechine, de la
25 (-)-gallocatechine, du (+)-gallocatechine gallate, du (-)-gallocatechine gallate et de leurs mélanges. Il a été établi que l'effet antimétastatique d'une composition selon l'invention, c'est-à-dire comprenant au moins un composé de type flavanol sous la forme d'un complexe suivant l'invention, est beaucoup plus élevé comparé à l'épigallocatechine gallate, le flavanol
30 considéré dans l'état de la technique comme le plus puissant. Dans un mode de réalisation, le flavanol est la (+) catéchine.

Dans un mode de réalisation, la composition comprend en outre d'autre composés actifs, comme par exemple, un ou plusieurs autres flavanols ou d'autres composés thérapeutiques.

Enfin, avant la présente invention rien ne laissait présager qu'un composé de type flavanol sous la forme d'un complexe suivant l'invention pourrait agir comme agent antimétastatique. Comme indiqué ci-dessus mais sans vouloir être limité par cette théorie, il est fort probable que ce complexe agisse au moins en partie comme modulateur de ce type de radicaux et sur les ROS issus de cellules progénitrices métastatiques de telle sorte que la migration de ces dernières soit inhibée.

Ces observations sont d'autant plus surprenantes qu'un composé de type flavanol est reconnu comme étant peu biodisponible et que, par conséquent, une action de ce composé non seulement dans l'organisme mais en outre ultérieurement à son assimilation via le tractus digestif, n'était certainement pas garantie. Il ne pouvait en effet pas être présagé de l'effet de modulation du composé de type flavanol, même présent sous la forme d'un complexe comme le prévoit la présente invention sur le radical superoxyde et sur les ROS issus des cellules progénitrices métastatiques puisque les composés de type flavanol sont reconnus comme étant particulièrement peu biodisponibles.

A ce sujet, dans le cadre de la présente invention, il a été également observé de façon surprenante que le complexe formé entre le composé de type flavanol et au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique permet d'améliorer, contre toute attente, la biodisponibilité de la composition selon l'invention même si la solubilité de la composition est également augmentée via la formation d'un tel complexe. En effet, dès lors que la solubilité dans un milieu aqueux est augmentée, il est attendu que la capacité du complexe à traverser les tissus lipidiques soit faible, or, dans le cadre de la présente invention, il a été déterminé, contre toute attente, que la biodisponibilité est quand même augmentée également

de façon tout à fait surprenante malgré le fait que la solubilité soit augmentée.

L'invention porte donc sur les compositions comprenant au moins un composé de type flavanol présent sous la forme d'un complexe
5 avec un acide aminé basique et/ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique et sur leur utilisation. De préférence, ledit au moins un composé de type flavanol présent sous la forme d'un complexe est présent en une concentration molaire comprise entre 0,01 μM et 5000 μM , de préférence comprise entre 0,02 μM et 2500 μM , préférentiellement comprise entre 0,1
10 μM et 1000 μM , de préférence comprise entre 0,5 μM et 500 μM . Une telle concentration molaire du composé de type flavanol présent sous la forme d'un complexe a été déterminé comme étant adéquate pour que ce dernier agisse comme agent modulateur (régulateur) de la présence de radical superoxyde mitochondrial et de ROS produits en excès par les cellules
15 progénitrices métastatiques. De préférence, ces concentrations molaires correspondent à une concentration en composé de type flavanol présent sous la forme d'un complexe comprise entre 0,0002 mg/ml et 400 mg/ml selon le poids moléculaire du composé de type flavanol considéré.

Avantageusement, ledit composé de type flavanol est choisi
20 dans le groupe constitué de la (+)-catéchine, de la (-)-catéchine, de la (+)-épicatéchine, de la (-)-épicatéchine, de la (+)-épigallocatechine, de la (-)-épigallocatechine, du (+)-épicatéchine gallate, du (-)-épicatéchine gallate, du (+)-épigallocatechine gallate, du (-)-épigallocatechine gallate, de la (+)-gallocatechine, de la (-)-gallocatechine, du (+)-gallocatechine gallate, du (-)-gallocatechine gallate et leurs mélanges. De préférence, le flavanol est
25 choisi dans le groupe constitué de la (+)-catéchine, de la (-)-catéchine, de la (+)-épicatéchine, de la (-)-épicatéchine, de la (+)-épigallocatechine, de la (-)-épigallocatechine, du (+)-épicatéchine gallate, du (-)-épicatéchine gallate, de la (+)-gallocatechine, de la (-)-gallocatechine, du (+)-gallocatechine gallate, du (-)-gallocatechine gallate et de leurs mélanges.
30 De préférence, le composé de type de flavanol est la (+)-catéchine.

Avantageusement, ledit au moins un acide aminé basique est choisi dans le groupe constitué de la lysine, de l'arginine, de l'ornithine, de la citruline, de l'histidine, de la pyrolysine, du tryptophane, de la proline et leurs mélanges. De préférence, ledit au moins un acide aminé basique est
5 choisi dans le groupe constitué de la lysine, de l'arginine et de la proline. Plus particulièrement, dans un mode de réalisation, l'acide aminé basique est la lysine.

De préférence, ledit complexe présente un ratio d'équivalence molaire entre ledit composé de type flavanol et ledit au moins un acide aminé basique ou ledit au moins un dérivé d'un acide aminé basique
10 compris entre 1 : 0,25 et 1 : 5, de préférence entre 1 : 1 et 1 : 4, préférentiellement entre 1 : 1 et 1 : 3, de façon préférée entre 1 : 1 et 1 : 2,5, plus préférentiellement entre 1 : 1 et 1 : 2. De tels ratios d'équivalence molaire entre ledit composé de type flavanol et ledit au moins un acide
15 aminé basique ont été déterminé, dans le cadre de la présente invention, comme permettant de disposer d'un complexe adéquat pour inhiber la migration des cellules progénitrices métastatiques.

De préférence, ledit ratio d'équivalence molaire est supérieur ou égal à 1 : 1, en particulier supérieur à 1 : 1.

20 Avantageusement, ledit ratio d'équivalence molaire est inférieur ou égal à 1 : 3.

Avantageusement, ledit ratio d'équivalence molaire est égal à 1 : 2 ou compris entre 1 : 2 et 1 : 4, plus préférentiellement entre 1 : 2 et 1 : 3.

25 En particulier ledit ratio d'équivalence molaire est inférieur à 1 : 3, plus particulièrement inférieur ou égal à 1 : 2,5.

De manière préférentielle, ledit ratio d'équivalence molaire est inférieur à 1 : 2.

Alternativement, le ratio d'équivalence molaire est compris
30 entre 1 : 1,5 et 1 : 2,5, de préférence entre 1 : 1,5 et 1 : 2

Avantageusement, ledit ratio d'équivalence molaire est supérieur ou égal à 1 : 1 et inférieur ou égal à 1 : 2,50.

Très avantageusement, ledit ratio d'équivalence molaire est supérieur ou égal à 1 : 1 et inférieur ou égal à 1 : 1,5.

5 De préférence, ledit ratio d'équivalence molaire est supérieur ou égal à 1 : 1,5 et inférieur ou égal à 1 : 2.

De préférence, ledit ratio d'équivalence molaire est supérieur ou égal à 1 : 1,5 et inférieur ou égal à 1 : 2,5.

10 Préférentiellement, ladite composition suivant l'invention comprend en outre un ou plusieurs excipients biocompatibles. Par exemple, ladite composition peut comprendre un ou plusieurs lubrifiants, conservateurs, stabilisants, édulcorants, adhésifs, adjuvants, colorants, désagrégeants, agents de remplissage et activateurs de perméation. Les excipients sont bien connus par l'homme du métier.

15 Avantageusement, ladite composition suivant l'invention peut comprendre en outre un acide. La présence de cet acide permet d'ajuster le pH de la composition (comme formulée ou comme formée juste avant l'administration) à des valeurs basses, sensiblement inférieures à l'acidité naturelle du complexe. Dans un mode de réalisation, le pH de la
20 composition est de l'ordre de 4,0 à 6,0 ce qui permet une stabilisation du complexe. Dans une mode de réalisation le pH de la composition est plus élevé, jusqu'à une valeur de pH physiologique de l'ordre de 7,2 à 7,4. Dans un mode de réalisation, le pH de la composition est ajusté permettant ainsi de stabiliser la composition sous sa forme galénique, par exemple en
25 solution à une valeur de pH physiologique de l'ordre de 7,2 à 7,4. Le pH de la composition peut dépendre aussi de l'utilisation de la composition en tant que médicament, plus particulièrement il peut dépendre de la voie d'administration envisagée. Dans un mode de réalisation on prévoit par exemple la préparation du composé selon l'invention sous une forme
30 injectable, qui peut être, optionnellement, à préparer extemporanément avant l'utilisation.

L'acide envisagé pour réduire la valeur du pH dans ce contexte peut être un acide inorganique, qui peut être choisi dans le groupe constitué de l'acide hydrochlorique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique ou peut être un acide organique comme les acides
5 aliphatiques, cycloaliphatiques, aromatiques, ou hétérocycliques, carboxyliques or sulfoniques, par exemple l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide succinique, l'acide glycolique, l'acide gluconique, l'acide lactique, l'acide malique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide ascorbique, l'acide glucuronique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide pyruvique,
10 l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide mandélique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide panthoténique, l'acide beta-hydroxypropionique, l'acide beta-hydroxybutyrique, l'acide malonique, et l'acide galacturonique.

De préférence, ledit acide est choisi dans le groupe constitué
15 de l'acide ascorbique, l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide chlorhydrique, et leurs mélanges. De préférence, ledit acide est l'acide chlorhydrique.

Dans un mode de réalisation, la composition peut comprendre, afin d'améliorer la solubilité et la stabilité des composés, un ou plusieurs sels d'addition acides ou basiques pharmaceutiquement
20 acceptables ou des solvates de ceux-ci. Il peut être avantageux d'employer des cyclodextrines α ou γ ou leurs dérivés, en particulier les cyclodextrines substituées avec un hydroxyalkyle, par exemple, 2-hydroxypropyl-cyclodextrine ou bien sulfobutyl-cyclodextrine. Dans un mode de réalisation, la composition peut comprendre aussi des solvants tels que les alcools, qui
25 peuvent améliorer la solubilité et/ou la stabilité des composés.

Avantageusement, la composition suivant l'invention se présente sous forme liquide ou sous forme solide. Dans un mode de réalisation, la composition se présente sous forme solide hydrosoluble
30 comme de la poudre ou un comprimé ou encore un ovule ou un suppositoire.

Dans un mode de réalisation, la composition est prévue en tant que préparation combinée des constituants (flavanol, acide aminé, et optionnellement acide et excipients) pour une utilisation simultanée ou pour une combinaison directement avant l'administration. Plus particulièrement, ce genre de formulation est prévu pour administration orale. Par exemple, la composition peut être formulée sous forme de comprimé. Dans ces modes de réalisation, ledit complexe se forme post-administration.

Avantageusement, ladite composition suivant l'invention est utilisée par voie orale, rectale, vaginale, injectable ou cutanée.

De préférence, la composition suivant l'invention est caractérisée en ce que la teneur en au moins un composé de type flavanol, présent sous la forme d'un complexe formé par établissement de liaisons de coordination avec au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique, est comprise entre 15 et 95% en poids par rapport au poids total de ladite composition, de préférence entre 60 et 90%, avantageusement de 65 à 85% par rapport au poids total de ladite composition.

Avantageusement, la composition suivant l'invention est caractérisée en ce que, en solution 0,01 molaire à 25°C, elle présente un pH égal ou supérieur à 3, de préférence compris entre 4 et 11, de manière avantageuse compris entre 4,5 et 9.

Selon un autre aspect, la présente invention porte sur des utilisations de la composition suivant l'invention pour le traitement préventif et/ou curatif de maladies cancéreuses.

De préférence, la composition suivant l'invention est utilisée pour le traitement préventif et/ou curatif des cancers du foie, de la prostate, du sein, de l'utérus, des testicules, de la vessie, des reins, des poumons, des bronches, des os, de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas du colon-rectum ou encore du cerveau.

De préférence, la composition suivant l'invention est utilisée le traitement préventif et/ou curatif du cancer, de préférence du cancer hépatocellulaire.

De préférence, la composition suivant l'invention est utilisée
5 pour le traitement préventif et/ou curatif des leucémies.

De préférence, la composition suivant l'invention est utilisée pour le traitement préventif et/ou curatif des myélomes.

De préférence, la composition suivant l'invention est utilisée pour le traitement préventif et/ou curatif des lymphomes.

10 De préférence, la composition suivant l'invention est utilisée pour le traitement préventif et/ou curatif des mélanomes.

La présente invention porte aussi sur l'utilisation d'une composition selon l'invention pour la prévention ou le traitement des métastases du cancer. Donc, entre autre, l'invention porte sur la fabrication
15 d'un médicament antimétastatique.

Dans un mode de réalisation, l'invention prévoit le traitement de patients qui souffrent ou risquent de souffrir de métastases de cancer. Plus particulièrement, dans un mode de réalisation, il s'agit de patients qui
20 ont été diagnostiqués avec une tumeur.

Dans un mode de réalisation, la tumeur est une tumeur de cancer du sein, du foie, de la prostate, de l'utérus, des testicules, de la vessie, des reins, des poumons, des bronches, des os, de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas du colon-rectum ou encore du
25 cerveau.

Dans un mode de réalisation, l'invention envisage un traitement de cellules tumorales circulantes (CTC), c'est-à-dire les cellules tumorales présentes dans le sang et dans la lymphe. Préférentiellement, parmi les CTCs, la composition cible les cellules progénitrices
30 métastatiques, c'est-à-dire les cellules en migration.

Dans un mode de réalisation, l'invention envisage le traitement de patients qui ont été diagnostiqués avec une tumeur avec risque élevé de métastase.

5 Dans un mode de réalisation, la tumeur est une tumeur hypoxique. Le caractère hypoxique peut être démontré par voie histochimique, par détection de marqueurs d'hypoxie, comme par exemple CAIX ou HIF-1 alpha, ou par l'utilisation d'un indicateur d'hypoxie tel que EF5 ou d'un traceur d'hypoxie tel que le [18F]-fluoromisonidazole.

10 Dans un mode de réalisation, la tumeur est une tumeur exprimant un marqueur de métastase. Plusieurs marqueurs de métastases ont été décrits dans l'état de la technique, par exemple Ned9, Pyk2, CPE-delta, CAIX, et métalloprotéases 2 et/ou 9 et aussi CAIX ou HIF-1 alpha.

Dans un mode de réalisation, l'invention prévoit le traitement de patients qui ont été diagnostiqués avec une ou plusieurs métastases.

15 Dans un mode de réalisation, le traitement envisagé selon l'invention est une combinaison avec un ou plusieurs traitements anticancéreux. Ces traitements comprennent par exemple mais ne sont pas limités à la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les traitements ciblés, l'hormonothérapie et l'immunothérapie. A savoir, la composition peut
20 être administrée avant, pendant et/ou après un autre traitement anticancéreux.

Dans un mode de réalisation, le traitement envisagé selon l'invention est une combinaison avec un composé avec une action antiproliférative.

25 Dans un mode de réalisation, le traitement envisagé selon l'invention est une combinaison avec un médicament ou un traitement établi contre le cancer avec une action anti-oxydante et/ou qui a un effet sur la production de ROS.

30 Dans un mode de réalisation, le traitement envisagé comprend l'administration d'une composition selon l'invention par voie

orale, rectale, vaginale, injectable ou cutanée. Dans un mode de réalisation préférée, l'administration est par voie orale.

Les compositions de l'invention peuvent être administrées préopérativement, périopérativement, ou postopérativement. Le dosage est généralement déterminé sur base de la taille, du poids et/ou de la surface corporelle du patient selon les régimes posologiques. Dans un mode de réalisation, la composition peut être administrée une fois par jour, deux fois par jour, trois fois par jour ou quatre fois par jour. Dans un mode de réalisation, l'administration d'un dosage de 50 mg à 2g/jour/patient peut être envisagée. Plus particulièrement, un dosage d'environ 250 mg à 750 mg/jour, par exemple 500 mg/jour peut être envisagé. Il est particulièrement avantageux de formuler les compositions pharmaceutiques envisagées sous forme posologique d'unité pour la facilité d'administration et d'uniformité de la posologie. La forme posologique d'unité dans le présent document se réfère à des unités physiquement distinctes pouvant servir de doses unitaires, chaque unité contenant une quantité prédéterminée d'ingrédient actif.

D'autres caractéristiques, détails et avantages de l'invention ressortiront des exemples donnés ci-après, à titre non limitatif et en faisant référence aux figures (graphes) annexées.

Brève description des figures :

Les figures 1A, 1B et 1C sont des graphes qui reprennent respectivement le pourcentage de cellules tumorales SiHa-F3 (F3) survivantes (fig. 1A), le pourcentage de cellules ayant migré (fig. 1B) et le ratio fluorescence DCFDA/contenu protéique (fig. 1C) pour un traitement à des concentrations variables de (+)-catéchine (+ C).

Les figures 2A, 2B et 2C sont des graphes qui reprennent respectivement le pourcentage de cellules tumorales SiHa-F3 (F3) survivantes (fig. 2A), le pourcentage de cellules ayant migré (fig. 2B) et

le ratio fluorescence DCFDA/contenu protéique (fig. 2C) pour un traitement à des concentrations variables du complexe (+)-catéchine/lysine selon un ratio d'équivalence molaire 1:1.

Les figures 3A et 3B sont des graphes qui reprennent
5 respectivement le pourcentage de cellules tumorales SiHa-F3 (F3) survivantes (fig. 3A), le pourcentage de cellules ayant migré (fig. 3B) pour un traitement à des concentrations variables du complexe (+)-catéchine/lysine selon un ratio d'équivalence molaire 1:2.

Les figures 4A, 4B, 4C et 4D sont des graphes qui
10 reprennent la survie cellulaire (mesurée par le technique du cristal violet [CV] et exprimée en % de cellules supermétastatiques SiHa-F3 non-traitées) de cellules tumorales traitées avec l'épigallocatechine gallate (EGCG), la (+)-Catéchine, la (+)-catéchine/LysineHCl 1:1 ou la (+)-catéchine/LysineHCl (1:2) (concentrations de 100 nM, 1µM, 10µM, 100µM, 500
15 µM ou 1 mM).

Les figures 5A, 5B, 5C et 5D sont des graphes qui reprennent la survie cellulaire (mesurée par la technique du MTT et exprimée en % de SiHa-F3 non-traitées) de cellules tumorales traitées avec l'épigallocatechine gallate (EGCG), la (+)-Catéchine, la (+)-catéchine/LysineHCl 1:1 ou la (+)-catéchine/LysineHCl (1:2) (concentrations de
20 100 nM, 1µM, 10µM, 100µM, 500 µM ou 1 mM).

Les figures 6A, 6B, 6C et 6D sont des graphes qui reprennent le ratio fluorescence DCFDA/contenu protéique pour un traitement des cellules tumorales SiHa-F3 avec l'épigallocatechine gallate (EGCG), la (+)-Catéchine, la (+)-catéchine/LysineHCl 1:1 ou la (+)-catéchine/LysineHCl (1:2) (concentrations de 100 nM, 1µM, 10µM, 100µM, 500
25 µM ou 1mM).

Les figures 7A, 7B, 7C et 7D sont des graphes qui reprennent la migration cellulaire (en % de SiHa-F3 non-traitées) de
30 cellules tumorales traitées avec l'épigallocatechine gallate (EGCG), la (+)-

Catéchine, la (+)-catéchine/LysineHCl 1:1 ou la (+)-catéchine/LysineHCl (1:2) (concentrations de 100 nM, 1µM, 10µM, 100µM, 500 µM ou 1mM).

Les figures 8A et 8B sont des photographies (A) et un graphe (B) démontrant l'effet de la (+)-Catéchine/LysineHCl 1:2 sur des
5 cellules tumorales de mélanome traitées avec de la roténone (Rot 20 nM + C/L 1:2 10µM) comparé au traitement de roténone tout seul (Rot 20 nM) sur la formation de métastases pulmonaires dans un modèle expérimental. Un groupe d'animaux a été traité avec du DMSO seul et sert de contrôle négatif.

10 Les figures 9A et 9B sont des photographies (A) et un graphe (B) montrant l'effet de la (+)-Catéchine/LysineHCl 1:2 (Rot 20 nM + C/L 1:2 10 µM) et l'épigallocatechine-gallate/LysineHCl 1:2 (Rot 20 nM + EGCG/L 1:2 10 µM) sur des cellules tumorales de mélanome lors de la formation de métastases pulmonaires dans un modèle expérimental. Un
15 groupe d'animaux a été traité avec de la roténone seule (Rot 20 nM) et sert de contrôle positif. Un groupe d'animaux a été traité avec du DMSO seul et sert de contrôle négatif.

Les figures 10A et 10B sont des photographies (A) et un graphe (B) montrant l'effet de catéchine/LysineHCl 1:2 (Rot 10 nM + C/L
20 1:2 10 µM) ou de l'épigallocatechine-gallate (Rot 10 nM + EGCG 10 µM) sur la formation de métastases pulmonaires dans un modèle expérimental.

Exemples

25

Des essais de migration cellulaire et de survie des cellules traitées ont été effectués avec un modèle de cellules tumorales superinvasives obtenues à partir d'une lignée cellulaire d'un adénocarcinome humain du col de l'utérus, SiHa. La sélection des cellules
30 superinvasives SiHa-F3 (F3 sur les graphiques) a été effectuée après trois invasions consécutives *in vitro* dans des supports perméables de type

Transwell® recouverts de Matrigel® (Porporato PE et al., Cell Rep 2014, 8:754-766). Une telle sélection de cellules progénitrices métastatiques particulièrement agressives permet de valider d'autant mieux les produits antimétastatiques les plus actifs.

5 La migration proprement dite des cellules tumorales a été mesurée dans une chambre de Boyden avec 50 000 cellules par puits et 0,15% de sérum foetal bovin (FBS) utilisé comme chimio-attractant. Les diamètres des pores de la membrane poreuse séparant les deux compartiments de la chambre de Boyden ont été fixés à 8 µm. Après 16
10 heures de migration, les cellules ont d'abord été fixées au méthanol durant 3 min puis colorées au Crystal Violet. Le milieu de culture utilisé était le DMEM 4,5 g/L de glucose, GlutaMAX®, 1% d'une solution de pénicilline/streptomycine et 10% de serum bovin foetal.

 La survie des cellules, afin d'exclure tout effet toxique des
15 produits testés, a été estimée soit sur base de la quantification des cellules colorées au crystal violet, soit par la mesure de l'activité de la succinate déshydrogénase (SDH) mitochondriale sur la réduction du sel de tétrazolium MTT (suspension du formazan obtenu dans du DMSO et mesure de l'absorbance à 570 nm).

20 Par ailleurs, une évaluation de l'impact des produits testés sur le niveau d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) observé a été réalisée selon la technique DCFDA après 60 minutes de prétraitement des cellules progénitrices métastatiques SiHa-F3 avec les produits testés.

 Sur les figures, F3 signifie : contrôle (cellules non traitées) ;
25 F3 + C x M signifie : cellules traitées avec la (+)-catéchine à une concentration de x molaire; F3 C/L 1:1 x M signifie : cellules traitées avec le complexe (+)-catéchine/lysine selon un ratio d'équivalence molaire 1:1 à une concentration de x molaire ; F3 C/L 1:2 x M signifie : cellules traitées avec le complexe (+)-catéchine/lysine selon un ratio
30 d'équivalence molaire 1:2 à une concentration de x molaire.

Afin de discuter les résultats obtenus, la concentration molaire de 1 μ M a été considérée même si d'autres valeurs sont reprises sur les graphes. Cette concentration est la plus pertinente dans l'optique de la fabrication d'un médicament pour lequel on cherche systématiquement à minimiser la concentration en composé actif. Il n'en demeure pas moins que les autres concentrations molaires sont tout aussi adaptées à la fabrication d'un tel médicament d'autant plus que les composés de type flavanol sont peu toxiques et que ces concentrations font donc partie intégrante de la présente invention.

10

Exemple 1 : traitement à des concentrations variables de (+)-catéchine (+ C)

Comme on peut le constater à la figure 1A, une concentration molaire de 1 μ M de (+)-catéchine (+ C) n'affecte pas la survie des cellules tumorales, ce qui indique qu'à cette concentration, la (+)-catéchine n'est pas toxique. La figure 1B permet de constater qu'une concentration molaire de 1 μ M de (+)-catéchine ne permet cependant pas de diminuer significativement le nombre de cellules tumorales migrant d'un compartiment à l'autre de la cellule de Boyden. Dans un même sens, la figure 1C montre que la (+)-catéchine à cette même concentration de 1 μ M n'a pas d'impact sur le niveau d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) observé.

25

Exemple 2 : traitement à des concentrations variables du complexe (+)-catéchine/lysine selon un ratio d'équivalence molaire 1:1

Comme on peut le constater à la figure 2A, une concentration molaire de 1 μ M du complexe (+)-catéchine/lysine selon un ratio d'équivalence molaire 1:1 (C/L 1:1) n'affecte pas la survie des cellules tumorales, ce qui indique qu'à cette concentration, le complexe C/L 1:1 n'est pas toxique. Par ailleurs, la figure 2B permet de constater

30

qu'une concentration molaire de 1 μ M de complexe C/L 1:1 permet de diminuer significativement et jusqu'à 30% le nombre de cellules tumorales migrant d'un compartiment à l'autre de la cellule de Boyden.

Il a été déterminé que cette diminution du pourcentage de
5 cellules tumorales migrantes est liée à une réduction d'environ et d'au moins 10% du niveau d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites par les cellules, ceci sous l'effet du complexe C/L 1:1.

10 Exemple 3 : traitement à des concentrations variables du complexe (+)-catéchine/lysine selon un ratio d'équivalence molaire 1:2

Comme on peut le constater à la figure 3A, une concentration molaire de 1 μ M du complexe (+)-catéchine/lysine selon un ratio d'équivalence molaire 1:2 (C/L 1:2) n'affecte pas la survie des cellules tumorales, ce qui indique qu'à cette concentration, le complexe
15 C/L 1:2 n'est pas toxique. Par ailleurs, la figure 3B permet de constater qu'une concentration molaire de 1 μ M de complexe C/L 1:2 permet de diminuer significativement et jusqu'à 40% le nombre de cellules tumorales migrant d'un compartiment à l'autre de la cellule de Boyden.

Il est bien entendu que la présente invention n'est en aucune
20 façon limitée aux formes de réalisations décrites ci-dessus et que bien des modifications peuvent y être apportées sans sortir du cadre des revendications annexées.

25 Exemple 4 : Cytotoxicité des dérivés (+)-catéchine/LysineHCl comparés à l'épigallocatechine gallate sur les cellules tumorales.

L'épigallo-catéchine gallate provient de chez Sigma Chemical Co, St Louis, la (+)-catéchine a été préparée pharmaceutiquement pure à partir de Bloc Gambir et ses complexes ont été obtenus en y associant du chlorhydrate de lysine en proportion molaire.

30 Les cellules SiHa-F3 ont été initialement générées comme décrit dans l'article récemment publié dans Cell Reports : Porporato PE et

al., Cell Rep 2014, 8:754-766. Les cellules ont été maintenues en culture et manipulées dans du DMEM, 4,5g/L glucose, glutaMAX (Gibco), supplémenté avec 10% de sérum foetal bovin

Mesure de la viabilité cellulaire: 20000 cellules SiHa-F3 ont été
5 ensemencées et traitées par les composés indiquées pendant une nuit (16h). Les cellules ont ensuite été fixées pendant 3 min au méthanol, colorées au cristal violet 0,23%, et remises en suspension dans du DMSO pour mesure de l'absorbance à 595 nm (spectrophotomètre Victor X4, Perkin Elmer); ou alternativement incubées 3h à 37°C dans une solution
10 saturante de MTT dans de l'HBSS contenant 10 mM d'Hepes, et remises en suspension dans du DMSO pour mesure de l'absorbance à 630 nm (spectrophotomètre Victor X4, Perkin Elmer).

Les cellules SiHa-F3 ont été traitées pendant une nuit (16h) par l'épigallocatechine gallate (EGCG), la (+)-Catéchine, la (+)-catéchine/LysineHCl 1:1 ou la (+)-catéchine/LysineHCl (1:2) (concentrations de
15 100 nM, 1µM, 10µM, 100µM, 500 µM ou 1mM) après quoi la survie cellulaire été mesurée par un marquage au cristal violet (Figure 4) ou au MTT (Figure 5).

Comme démontré dans les Figures 4 et 5, les dérivés de
20 catéchines sont moins cytotoxiques que l'épigallocatechine gallate.

Exemple 5 : Activité antioxydante des composés

L'épigallo-catéchine gallate, la (+)-catéchine et ses complexes
25 associés au chlorhydrate de lysine et la D,L-lysine ainsi que les cellules SiHa-F3 ont été obtenus comme décrit ci-dessus.

Mesure des ROS cellulaires totaux: 20 000 cellules SiHa-F3 ont été ensemencées avant d'être traitées pendant 1 h par les composés indiqués. Les cellules ont ensuite été incubées 30 min à 37°C dans une
30 solution de H₂-DCFDA 1µM (Invitrogen) dans de l'HBSS contenant 10mM

d'Hepes avant mesure de l'absorbance à 535nm (Spectrophotomètre Victor X4, Perkin Elmer).

Les cellules SiHa-F3 ont été traitées pendant 2h par l'épigallocatechine gallate (EGCG), la (+)-Catéchine, la (+)-caté-
chine/LysineHCl 1:1 ou la (+)-catéchine/LysineHCl (1:2) (concentrations de
100 nM, 1µM, 10µM, 100µM, 500 µM ou 1mM), après quoi la production
cellulaire de ROS a été mesurée par fluorescence au DCFDA.

Comme on peut le constater à la figure 6, tous les dérivés
de catéchines et l'épigallocatechine gallate ont une activité antioxydante
similaire sur les cellules tumorales.

Exemple 6 : Les complexes de (+)-catéchine/LysineHCl inhibent la migration des cellules tumorales

L'épigallo-catéchine gallate, la (+)-catéchine et ses complexes
associés au chlorhydrate de lysine et la D,L-lysine ainsi que les cellules
SiHa-F3 ont été obtenus comme décrit ci-dessus.

Mesures de la migration cellulaire: Une chambre de Boyden
réutilisable à 48 puits (Neuroprobe) a été utilisée selon les instructions du
fabricant. Brièvement, du milieu contenant 0,15% de sérum fœtal bovin a
servi de chimio-attractant dans le compartiment inférieur, une membrane de
polycarbonate percée de pores de 8µm de diamètre séparait les deux
compartiments, et 50 000 cellules SiHa-F3 en suspension et en présence
des composés indiqués ont été introduites dans le compartiment supérieur.
La migration des cellules a été quantifiée après une nuit (16h). Les cellules
ayant migré ont été fixées pendant 3 min dans du méthanol, colorées au
cristal violet 0,23% pendant 30 min, et dénombrées sur des photographies
réalisées à grossissement 2,5x grâce à un microscope à phase inversée
(Axiovert et caméra Mrc, Zeiss).

Les cellules SiHa-F3 ont été traitées pendant une migration
effectuée en chambre de Boyden par l'épigallocatechine gallate (EGCG), la
(+)-Catéchine, la (+)-catéchine/LysineHCl 1:1 ou la (+)-catéchine/LysineHCl

(1:2) (concentrations de 100 nM, 1µM, 10µM, 100µM, 500 µM ou 1mM), après quoi le nombre de cellules ayant migré vers 0,15% de sérum ont été comptées. Résultats exprimés en % du contrôle.

Comme on peut le constater à la figure 7, l'épigallocatechine gallate et les complexes de (+)-catéchine/LysineHCl, mais pas la (+)-catéchine, inhibent la migration des cellules cancéreuses. Seuls les composés complexes de (+)-catéchine/LysineHCl inhibent la migration des cellules tumorales indépendamment d'une cytotoxicité cellulaire qui aurait affecté le comptage.

10

Exemple 7 : La (+)-catéchine/LysineHCl 1:2 inhibe la formation de métastases

Les cellules tumorales B16F10 proviennent de la collection d'ATCC. Les souris C57BL/6 mâles de 6 ou 7 semaines ont été acquises auprès des laboratoires Janvier, et les protocoles ont été appliqués avec l'accord du comité d'éthique de l'UCL et en respect des lois belges relatives aux soins animaux. Modèle de métastases expérimentales : les cellules B16F10 ont été prétraitées avec du DMSO (0,5%, véhicule de la roténone, contrôle négatif) ou la roténone (inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire et inducteur de superoxyde mitochondrial tel que décrit dans Porporato PE et al., Cell Rep 2014, 8:754-766, contrôle positif), seule ou en association avec les composés indiqués durant 6 h. Les cellules ont ensuite été détachées, comptées et remises en suspension à raison de 10×10^6 cellules/ml dans de l'HBSS sans calcium ni magnésium. 10^6 cellules (soit 100 µl de la suspension) ont ensuite été injectées dans la veine caudale de souris C57BL/6. 14 jours après injection des cellules, les souris ont été sacrifiées, les poumons isolés et les métastases (spots positifs pour la mélanine) dénombrées sous un microscope de dissection.

30

La figure 8 présente des photographies représentatives (A) et un graphique (B) quantifiant la formation de métastases pulmonaires 14

jours après injection de 10^6 cellules de mélanome murin B16F10 dans la veine caudale de souris syngéniques. Les cellules ont préalablement été traitées avec du DMSO 0,5% (DMSO, contrôle négatif) ou avec l'inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire et inducteur de superoxyde mitochondrial roténone 20 nM seule (Rot 20 nM, contrôle positif) ou en association avec la (+)-Catéchine/LysineHCl 1:2 10 μ M (Rot 20 nM + C/L 1:2 10 μ M). n = 7-9, One-way ANOVA avec test de Bonferroni, ** p < 0,01.

Il est constaté que la (+)-catéchine/LysineHCl 1:2 inhibe la formation de métastases dans un modèle expérimental d'injection intraveineuse.

La figure 9 montre des photographies représentatives (A) et le graphique (B) quantifiant la formation de métastases pulmonaires 14 jours après injection de 10^6 cellules de mélanome murin B16F10 dans la veine caudale de souris syngéniques. Les cellules ont préalablement été traitées avec du DMSO 0,5% (DMSO, contrôle négatif) ou avec l'inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire et inducteur de superoxyde mitochondrial roténone 20 nM seule (Rot 20 nM, contrôle positif) ou en association avec la (+)-Catéchine/LysineHCl 1:2 10 μ M (Rot 20 nM + C/L 1:2 10 μ M) ou avec l'épigallocatechine-gallate/LysineHCl 1:2 (Rot 20nM + EGCG/L 1:2 10 μ M). n = 7-8, One-way ANOVA avec test de Bonferroni, ns p > 0,05, ** p < 0,01.

Il été observé que, contrairement à l'épigallocatechine gallate/LysineHCl 1:2, la (+)-catéchine/LysineHCl 1:2 inhibe la formation de métastases dans un modèle expérimental d'injection intraveineuse.

Exemple 8 : La (+)-catéchine/LysineHCl 1:2 mais pas l'épigallocatechine-gallate réduit la formation de métastases pulmonaires dans un modèle expérimental

La figure 10 montre des photographies représentatives (A) et le graphique (B) quantifiant la formation de métastases pulmonaires 14

jours après injection de 10^6 cellules de mélanome murin B16F10 dans la veine caudale de souris syngéniques. Les cellules ont préalablement été traitées avec l'inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire et inducteur de superoxyde mitochondrial roténone 10 nM en association avec
5 l'épigallocatechine-gallate (Rot 10 nM + EGCG 10 μ M) ou avec la (+)-Catéchine/LysineHCl 1:2 10 μ M (Rot 10 nM + C/L 1:2 10 μ M). n = 5-9, test t de Student, ns p > 0,05, * p < 0,05.

Il été observé que la (+)-catéchine/LysineHCl 1:2 inhibe la formation de métastases plus efficacement que l'épigallocatechine gallate
10 1:2 dans un modèle expérimental d'injection intraveineuse

STATISTIQUES:

Dans l'ensemble des expériences des exemples 1 à 8, One way-ANOVA a été appliquée suivie des tests de comparaisons multiples adéquats (Dunnett
15 pour les essais in vitro, Bonferroni pour les essais in vivo), et le test t de Student pour la comparaison des deux conditions présentées à la figure 10. Une p-valeur < 0,05 a été considérée comme étant statistiquement significative (*); ** indique p < 0,01 ; *** p < 0,005. Ns (non significatif) indique que la p-valeur était > 0,05. Les colonnes des graphiques in vitro
20 représentent la moyenne de chaque groupe, les points des graphiques in vivo représentent chacun une souris et la barre horizontale la moyenne de chaque groupe. N indique le nombre de fois que l'expérience a été reproduite de façon indépendante, et n le nombre de réplicats total.

25 Exemple 9 : effet anti-métastatique dans un modèle de métastases spontanées

Afin d'étudier le processus métastatique dans son ensemble, on utilise un modèle de métastases spontanées à partir d'une tumeur primaire (Porporato PE et al. Cell Rep 2014; 8:754-766). Par exemple, dans
30 un modèle, 1 000 000 de cellules de mélanome murin modérément (B16F10) ou fortement (B16M4b, décrites dans Porporato PE et al., Cell

Rep 2014, 8:754-766) métastatiques, éventuellement porteuses d'un rapporteur luminescent ou fluorescent, sont injectées en sous-cutané ou en intra-dermique dans le flanc de souris syngéniques C57BL/6. L'évaluation de l'activité anti-métastatique et/ou anti-tumorale d'un composé de type catéchine est évaluée en administrant ce composé aux animaux, par exemple par voie intra-péritonéale ou intraveineuse (injection) ou par voie orale (gavage, incorporation à la nourriture ou à l'eau de boisson) et en la comparant à son véhicule, selon un schéma posologique (dose et fréquence d'administration) défini.

- 10 La croissance de la tumeur primaire est soigneusement suivie par des mesures répétées (par exemple tous les 2-3 jours) du diamètre tumoral au moyen d'un pied à coulisse et/ou d'imagerie par luminescence ou fluorescence in vivo si l'expression d'un rapporteur par les cellules tumorales le permet. Lorsque le diamètre tumoral moyen atteint
- 15 préférentiellement 10 mm (typiquement entre les jours 10 et 14 pour les lignées tumorales précitées), la tumeur primaire est excisée dans l'objectif double de maintenir la souris en vie et de stimuler le développement des métastases (Porporato PE et al., Cell Rep 2014, 8:754-766 ; Gabri MR et al., Clin Cancer Res 2006; 12:7092-7098). L'intervalle de temps entre les
- 20 chirurgies sur la première et la dernière souris à développer une tumeur primaire de taille requise est aussi réduit que possible (typiquement 5 jours pour les lignées tumorales précitées). L'excision d'une éventuelle repousse de la tumeur primaire est effectuée aussi souvent que nécessaire, lorsque cette repousse atteint la taille d'environ 10 mm de diamètre. Afin d'évaluer la
- 25 dissémination métastatique, les souris sont sacrifiées dans les différents groupes lorsqu'un des événements suivants survient: 1°) un premier animal présente un état de souffrance dépassant les limites éthiques, 2°) un premier animal meurt sans symptômes préalables et présente des lésions métastatiques nombreuses et/ou volumineuses, 3°) le suivi de la
- 30 luminescence ou de la fluorescence in vivo indique une dissémination métastatique importante, si les cellules expriment un rapporteur adéquat, 4°)

- une période de typiquement 30 à 40 jour post-injection pour les B16M4b, ou de typiquement 60 à 90 jours pour les B16F10. Dans ces modèles de mélanome, les métastases apparaissent essentiellement dans les poumons et les ganglions lymphatiques (inguinaux, axillaires, médiastinaux) et moins
- 5 fréquemment dans le foie, sur le péritoine, et éventuellement le cerveau. Pour la quantification du nombre de métastases pulmonaires, une insufflation des poumons par injection intra-trachéale d'une solution saline est effectuée. Les métastases pulmonaires (spots positifs pour le pigment noir mélanine) sont dénombrées à l'aide d'un microscope de dissection¹.
- 10 Alternativement, l'imagerie par luminescence ou par fluorescence ex vivo des organes prélevés et/ou une analyse histologique sont réalisées. Dans le cas d'une variabilité importante dans la taille de la tumeur primaire, les résultats sont normalisés pour chaque animal par l'aire sous la courbe de croissance de la tumeur primaire jusqu'à résection de celle-ci.
- 15 Il est observé que les dérivés de type catéchines selon l'invention ont un effet anti-métastatique.

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant au moins un composé de type flavanol pour une utilisation dans le traitement préventif et/ou curatif de métastases de cancer, caractérisée en ce que ledit au moins un composé de type flavanol est présent sous la forme d'un complexe formé par établissement de liaisons de coordination avec au moins un acide aminé basique ou au moins un dérivé d'un acide aminé basique.

2. Composition pour l'utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit complexe présente un ratio d'équivalence molaire entre ledit composé de type flavanol et ledit au moins un acide aminé basique ou ledit au moins un dérivé d'un acide aminé basique entre 1:2 et 1:4.

3. Composition pour l'utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit composé de type flavanol est choisi dans le groupe constitué de la (+)-catéchine, de la (-)-catéchine, de la (+)-épi-catéchine, de la (-)-épicatéchine, du (+)-épicatéchine gallate, du (-)-épi-catéchine gallate, de la (+)-gallocatéchine, de la (-)-gallocatéchine, du (+)-gallocatéchine gallate, du (-)-gallocatéchine gallate et leurs mélanges.

4. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ledit composé de type flavanol est la catéchine ou un dérivé de la catéchine.

5. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit au moins un acide aminé basique est la lysine.

6. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle peut comprendre en outre au moins un acide.

7. Composition pour l'utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que ledit acide est choisi dans le groupe constitué de

l'acide ascorbique, de l'acide acétique, de l'acide citrique, de l'acide chlorhydrique, et de leurs mélanges.

8. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que, en solution 0,01 molaire à 25°C, elle présente un pH égal ou supérieur à 3, de préférence compris entre 4 et 11, de manière avantageuse compris entre 4,5 et 7,5.

9. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elle se présente sous forme solide, de préférence sous forme solide hydrosoluble comme de la poudre ou un comprimé ou encore un ovule ou un suppositoire.

10. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce qu'elle est administrée par voie orale.

11. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs excipients biocompatibles.

12. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le traitement est en combinaison avec un traitement anticancéreux.

13. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le cancer est un cancer du foie, de la prostate, du sein, de l'utérus, des testicules, de la vessie, des reins, des poumons, des bronches, des os, de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, du colon-rectum ou encore du cerveau.

14. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que le cancer est un cancer hépatocellulaire.

15. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que le cancer est une leucémie, un myélome, un lymphome ou un mélanome.

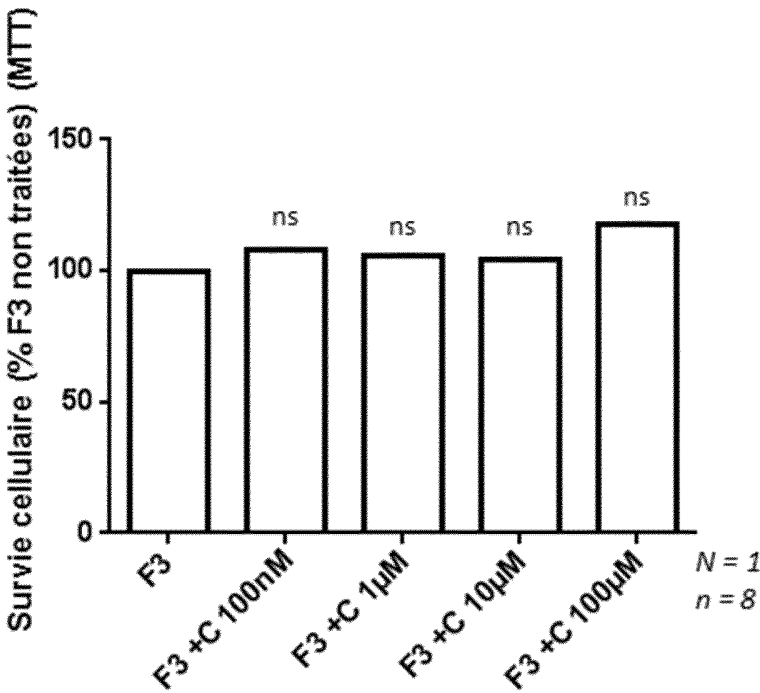


FIG. 1A

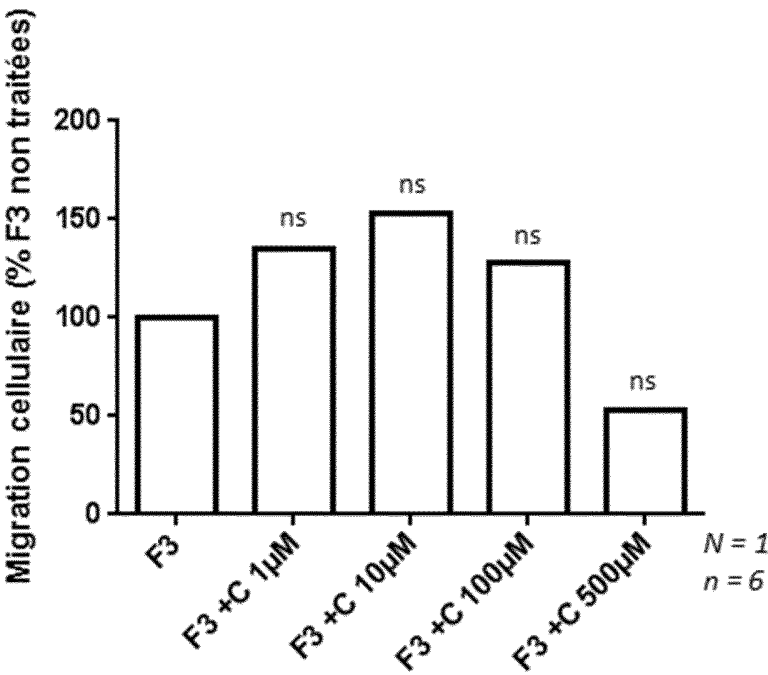


FIG. 1B

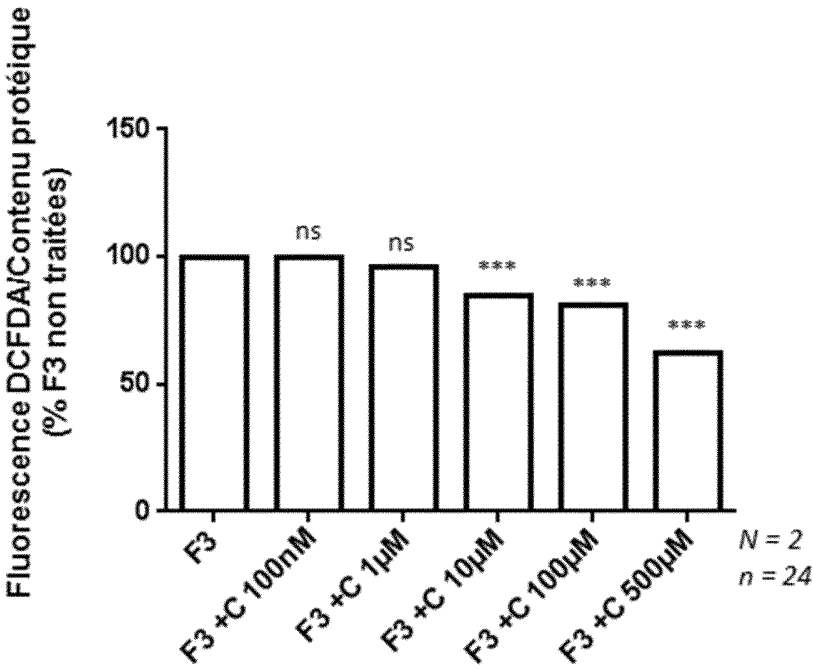


FIG. 1C

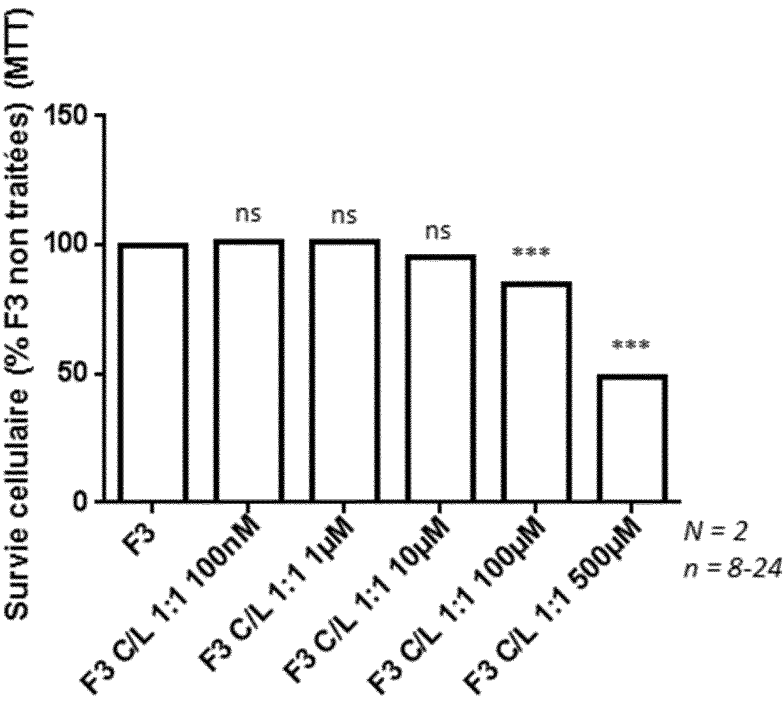


FIG. 2A

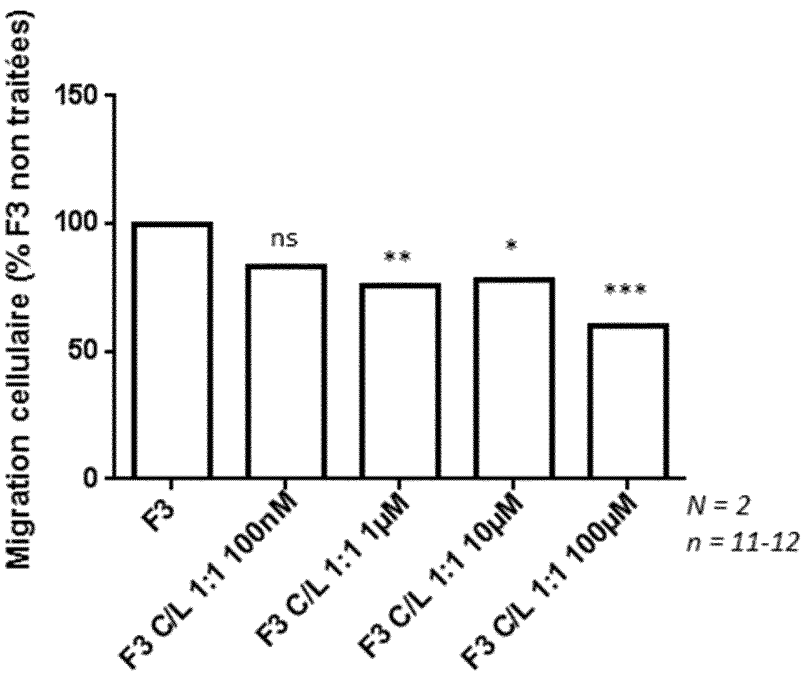


FIG. 2B

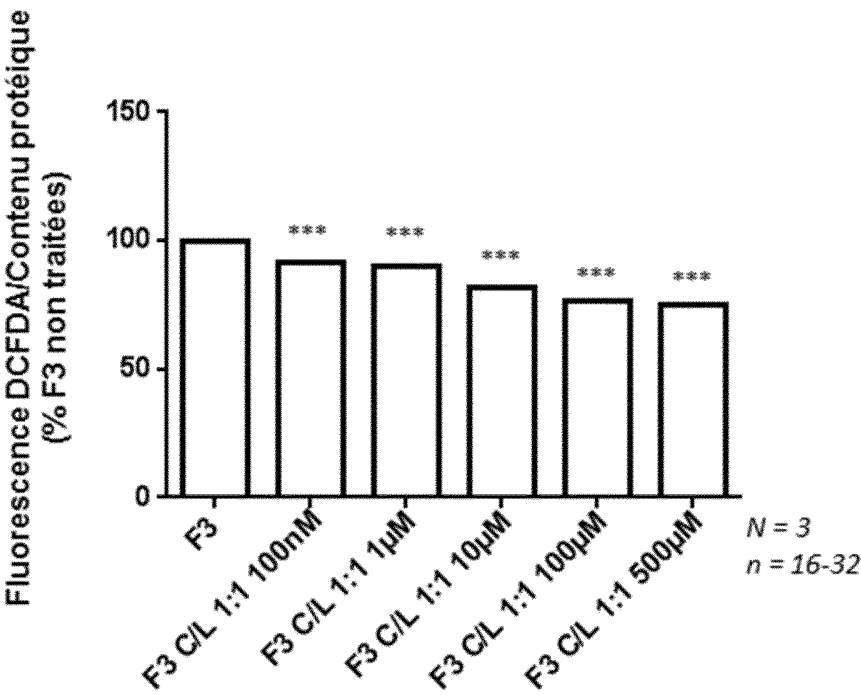


FIG. 2C

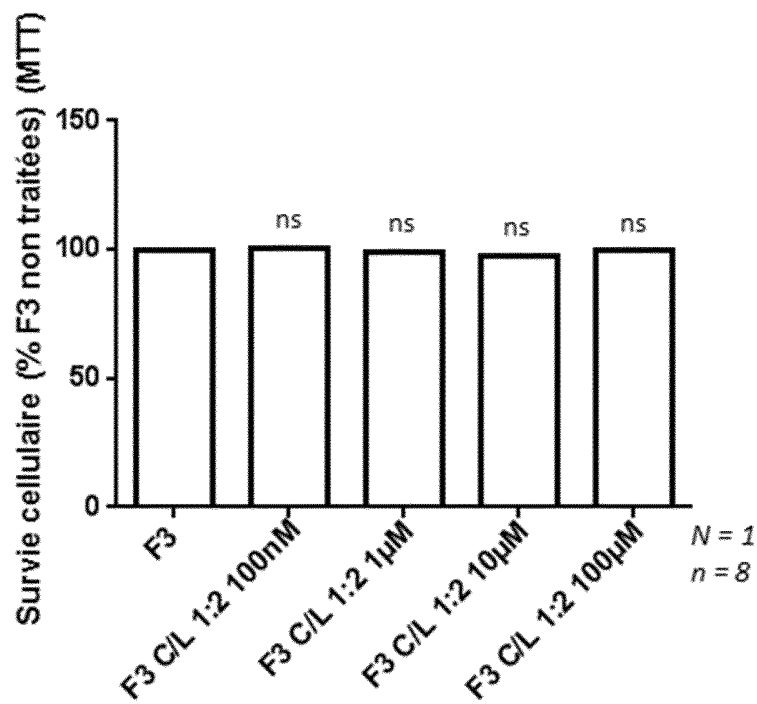


FIG. 3A

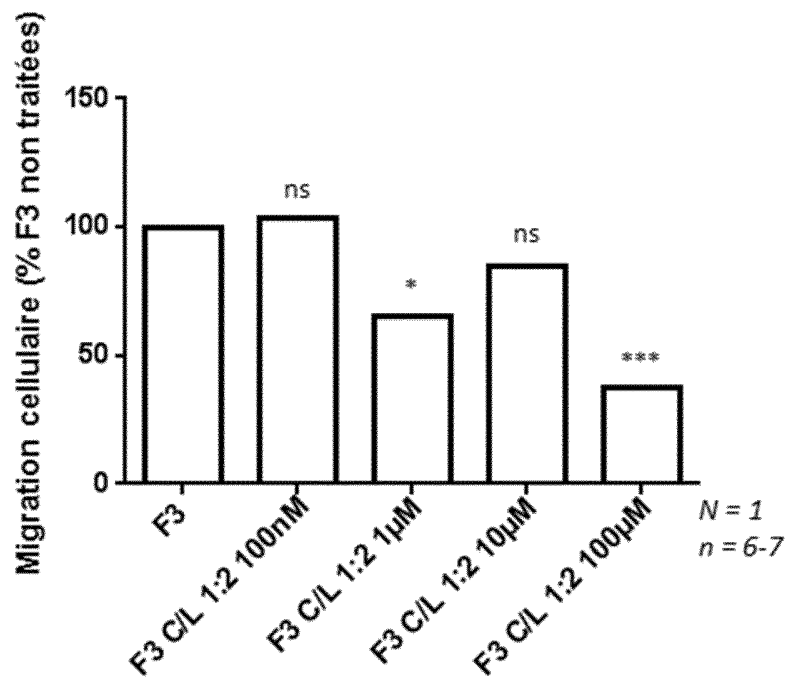


FIG. 3B

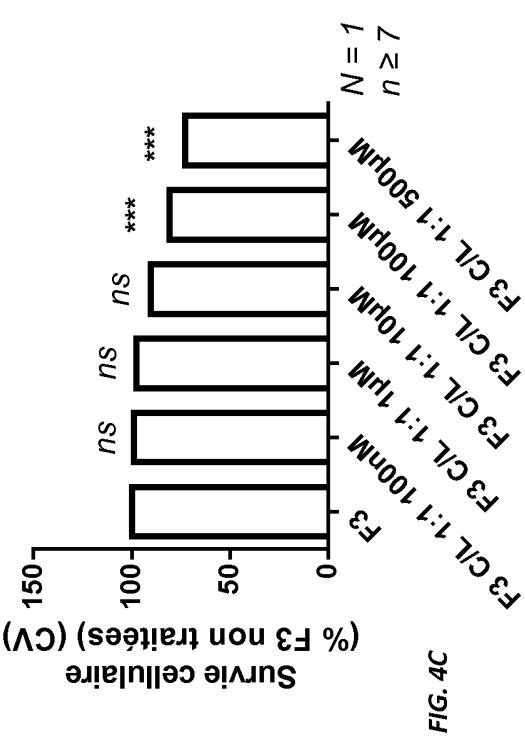
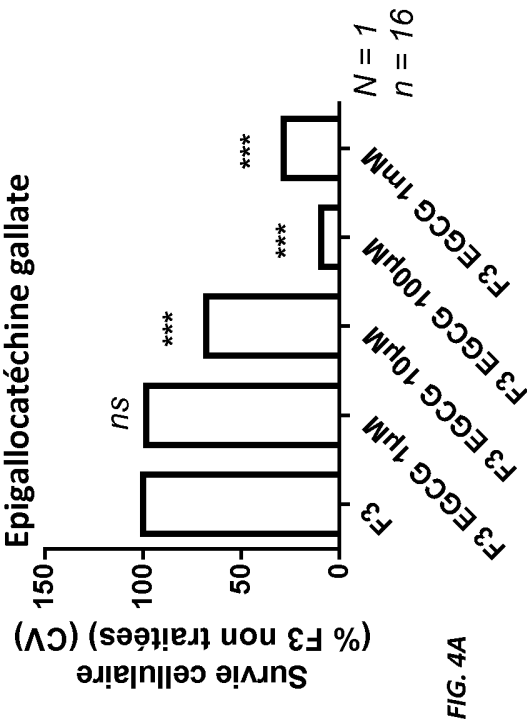
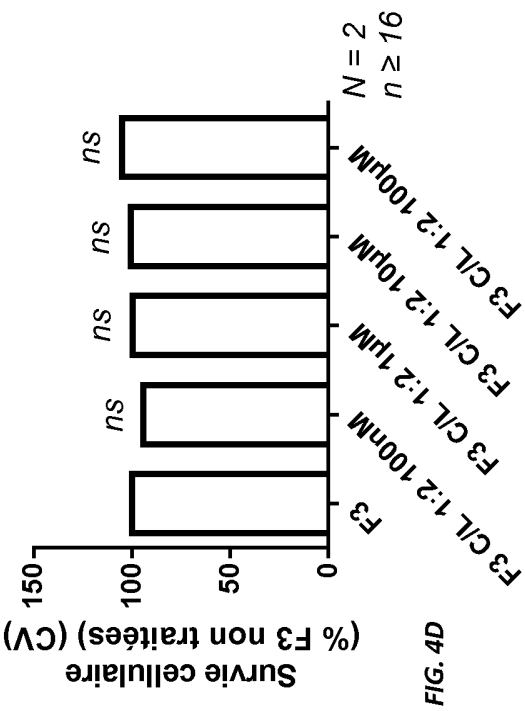
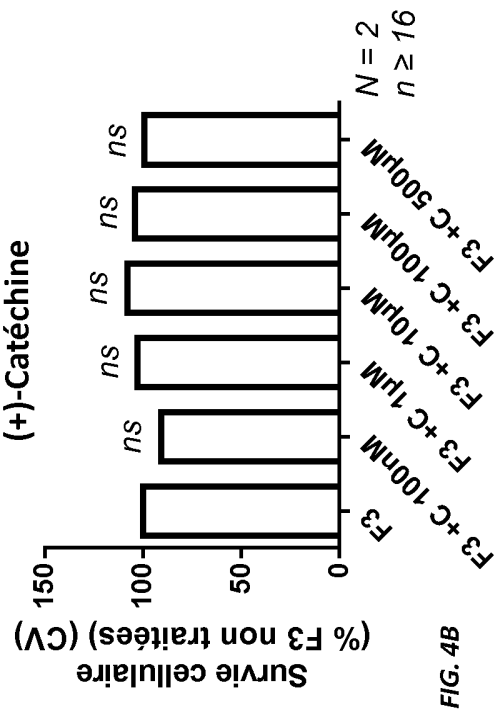


Figure 4

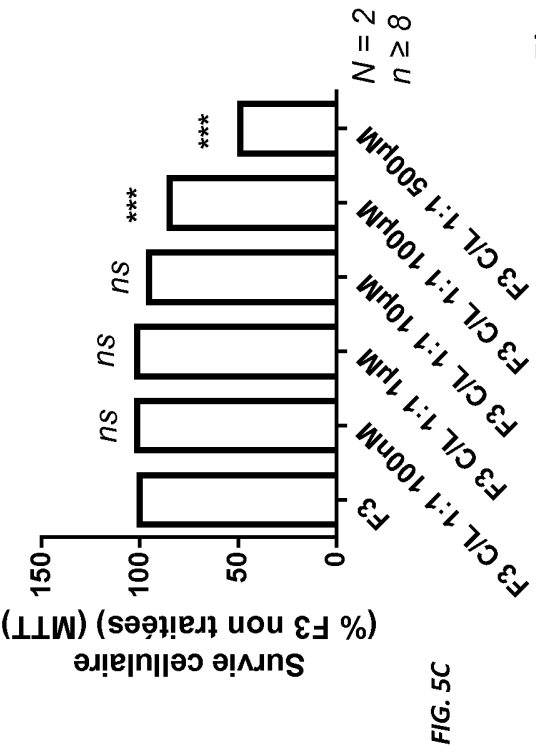
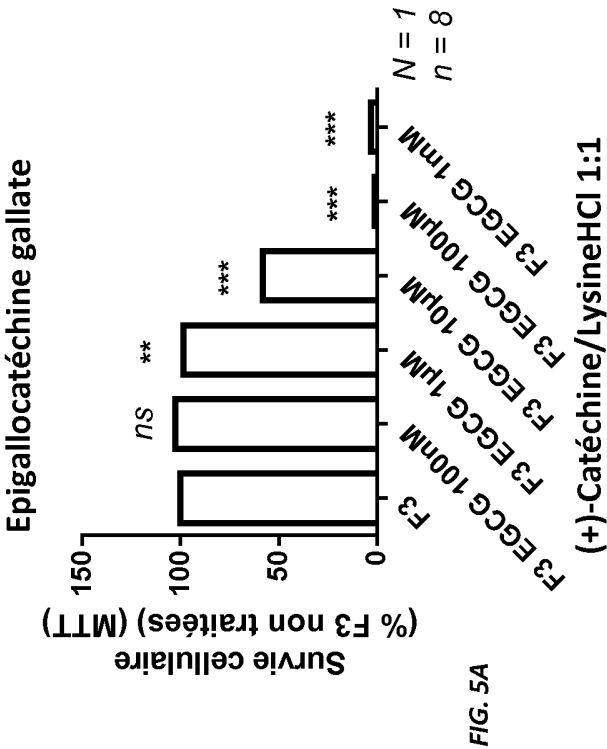
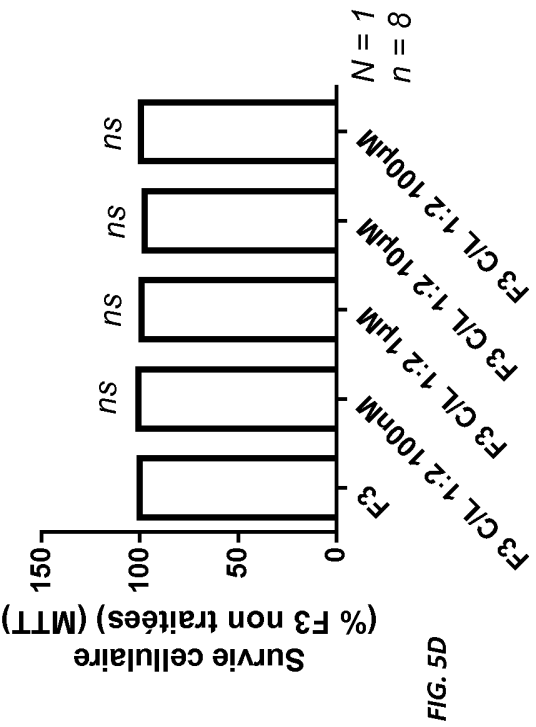
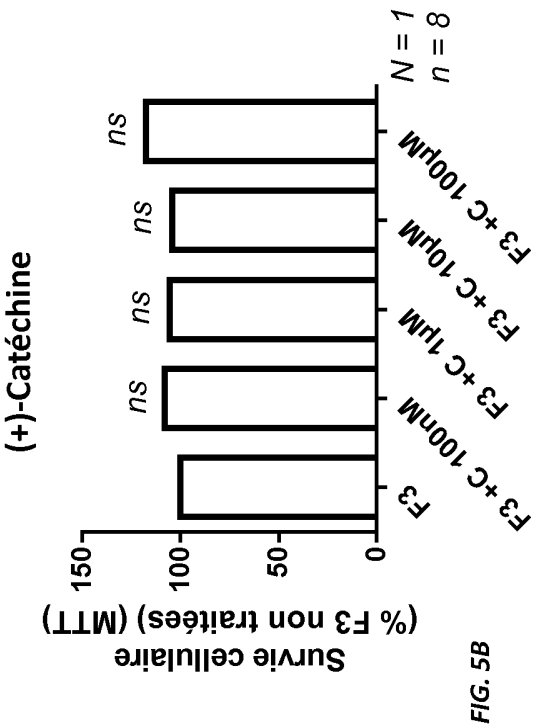


Figure 5

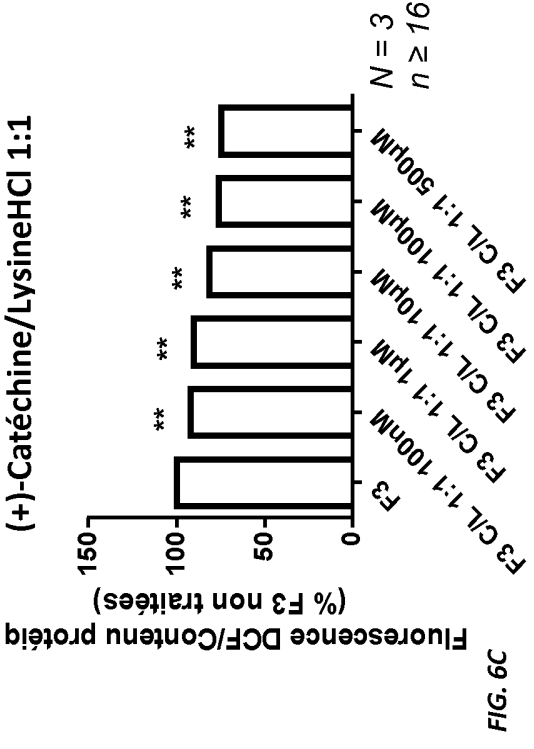
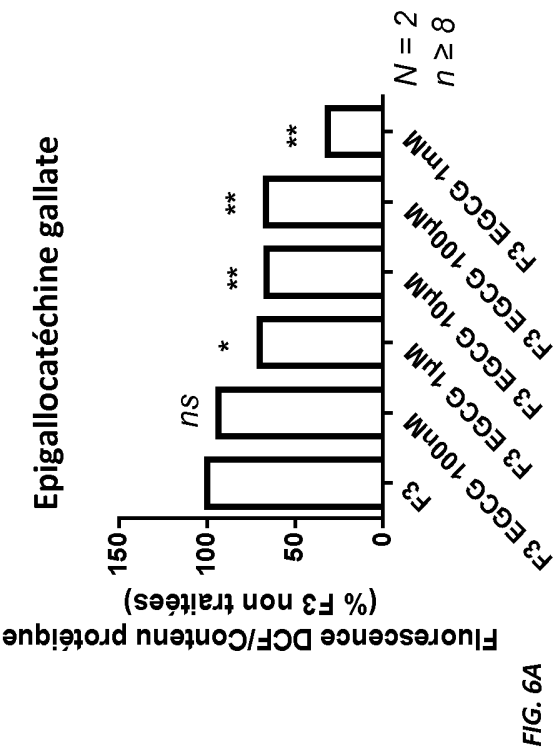
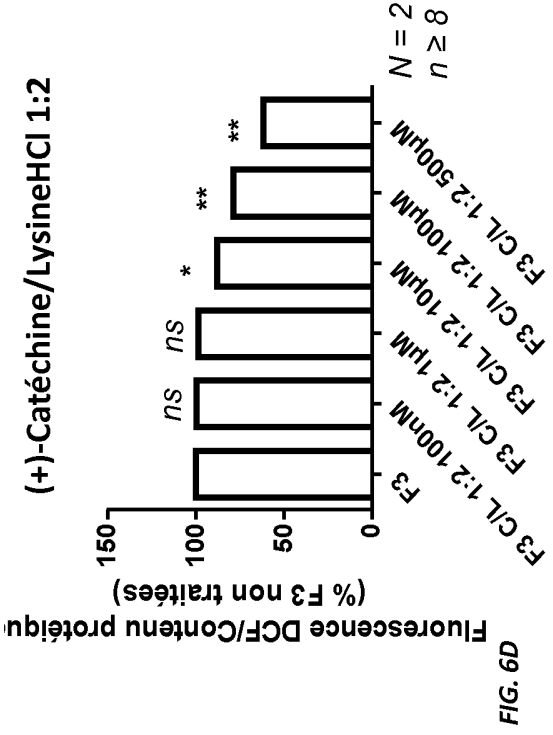
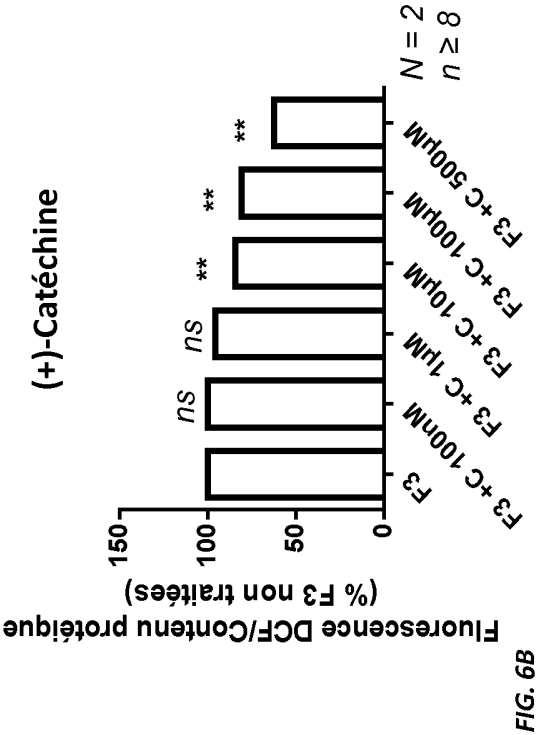


Figure 6

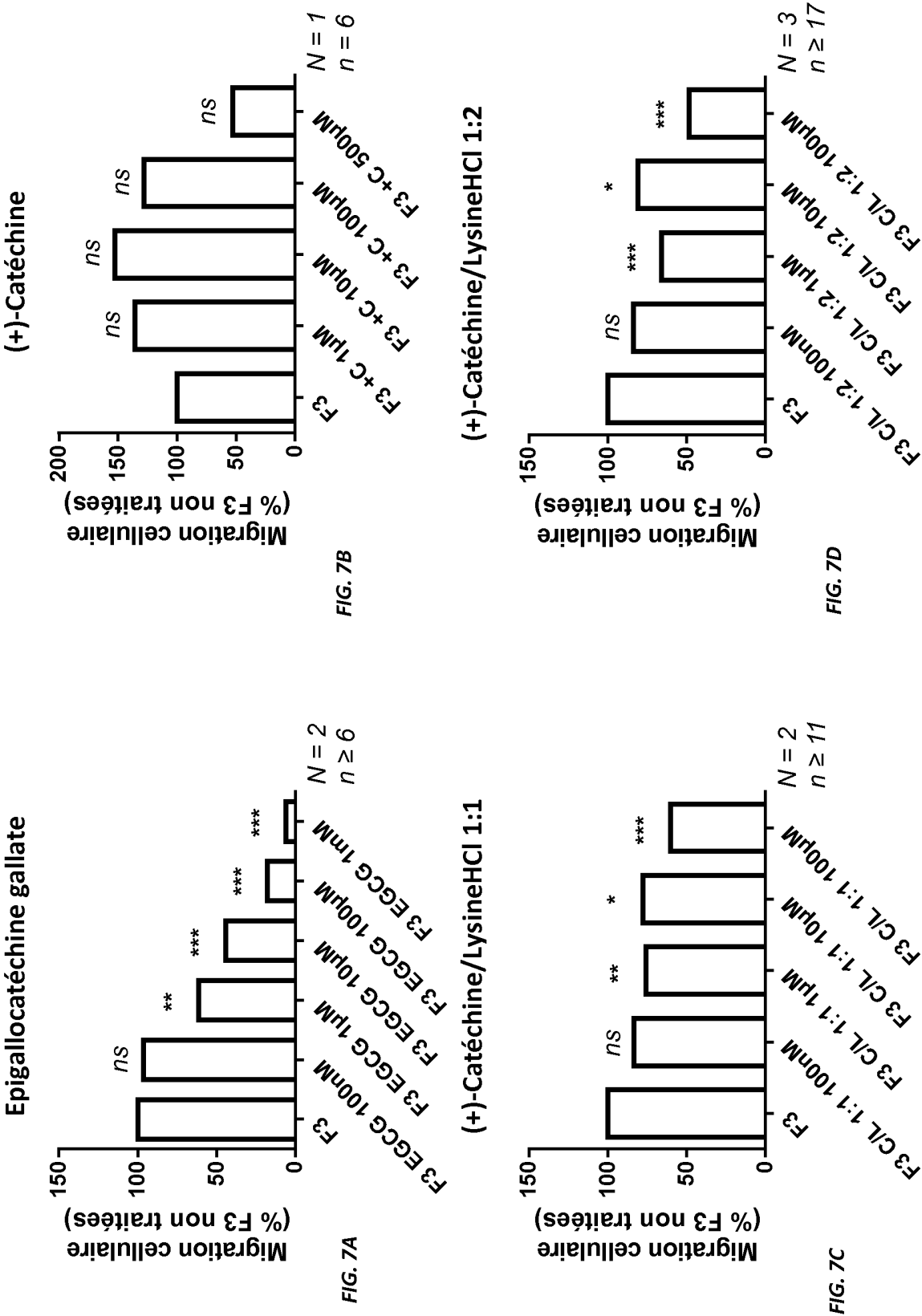


Figure 7

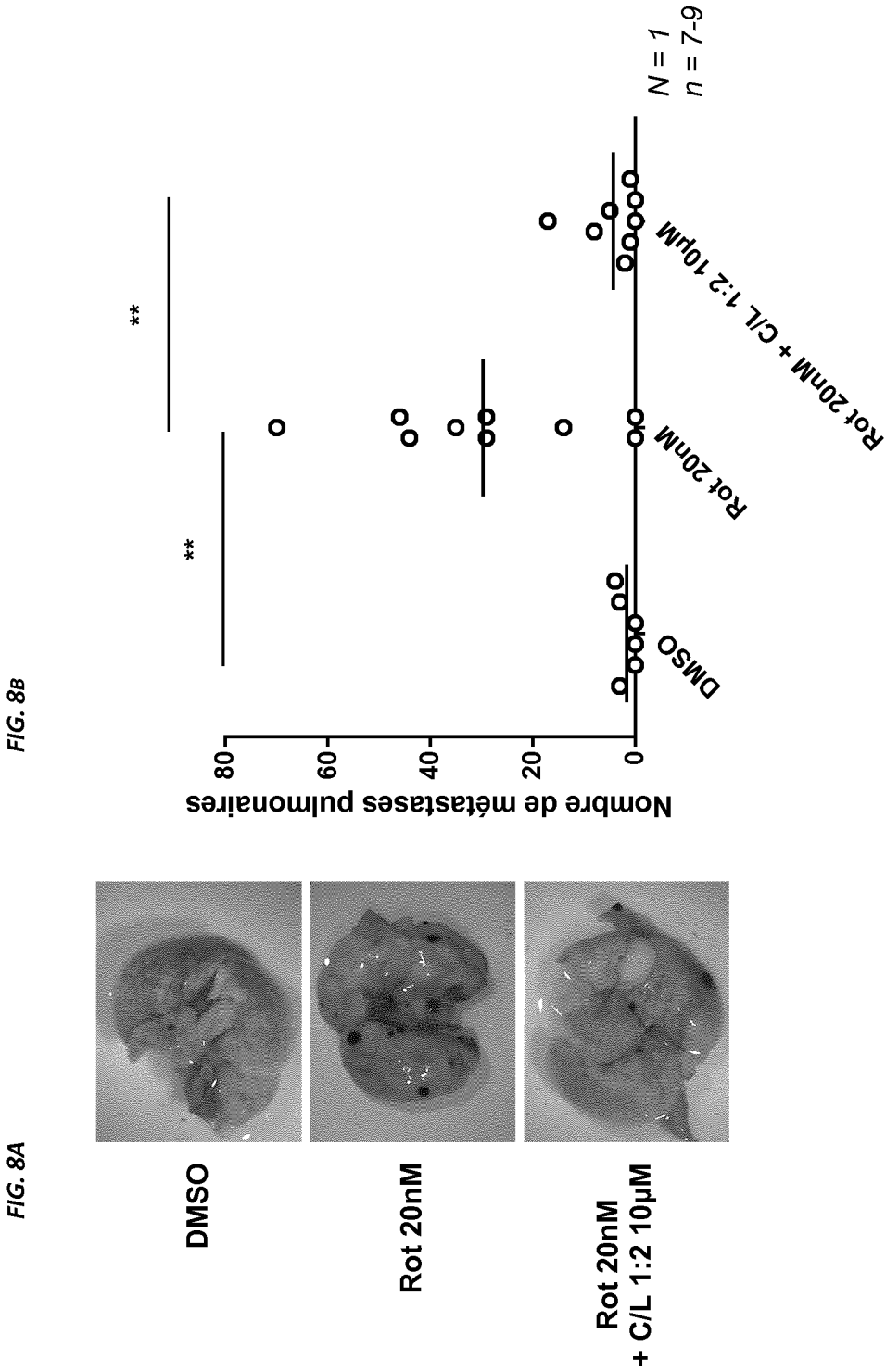


Figure 8

FIG. 9A

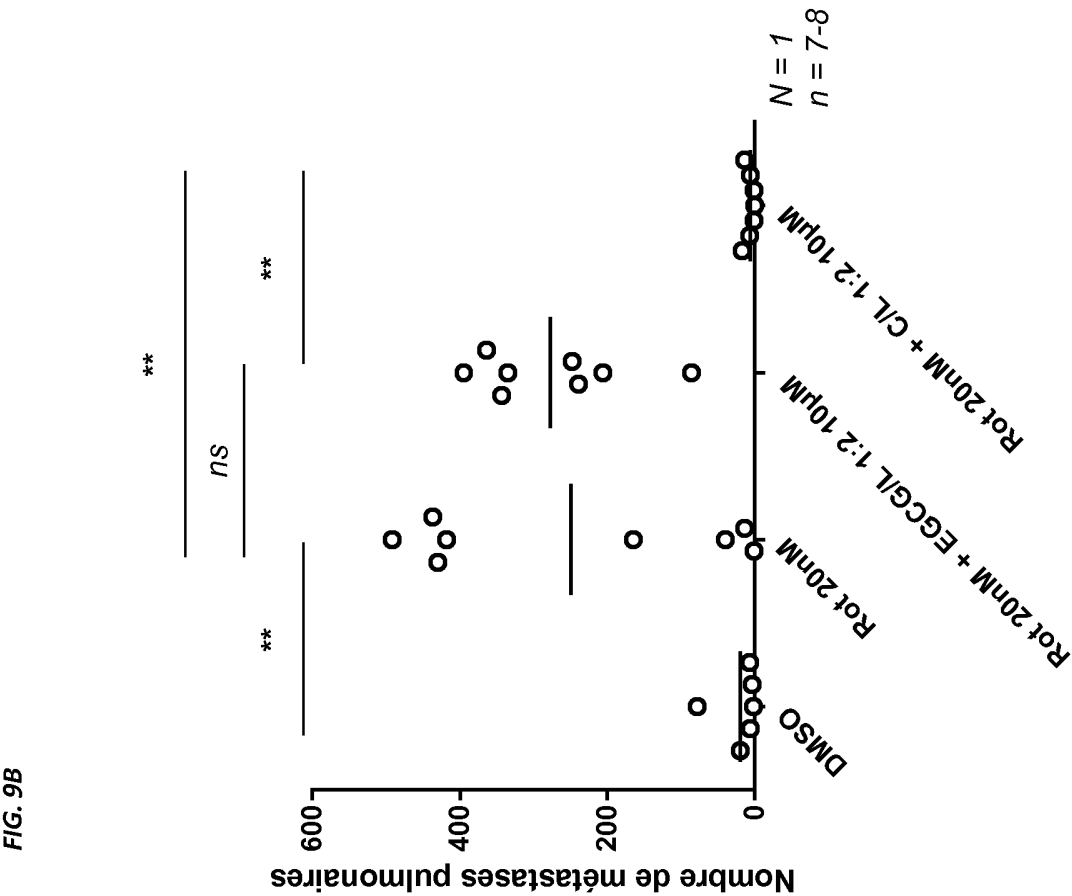
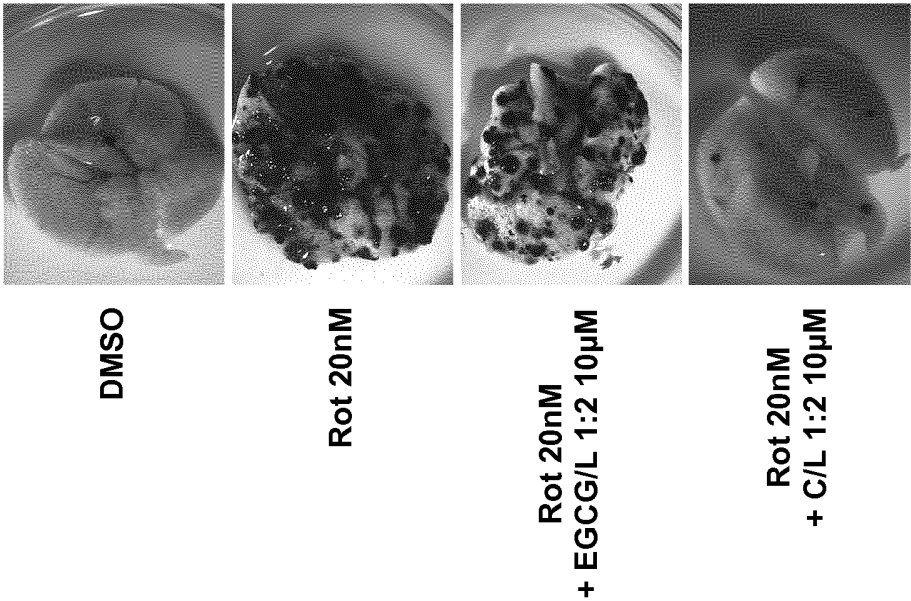


Figure 9

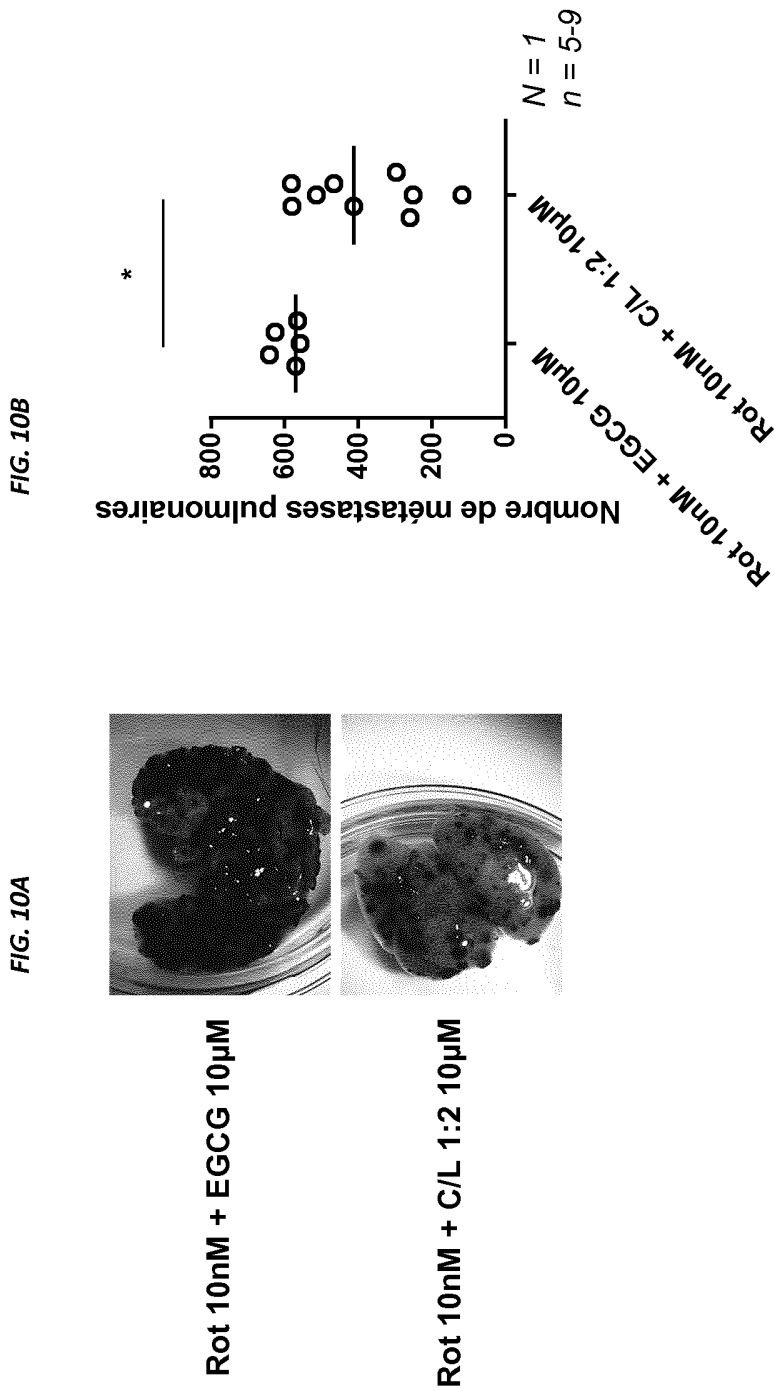


Figure 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/076248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/198 A61K31/353 A61K31/375 A61P35/00 A61P35/04
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, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	W0 2014/184197 A1 (VALORE [BE]) 20 November 2014 (2014-11-20) page 2, line 20 - page 5, line 20 page 13, line 1 - line 27 page 34, line 19 - page 38, line 3; claims; example 6	1-15
X,P	W0 2014/184198 A1 (VALORE [BE]) 20 November 2014 (2014-11-20) abstract page 2, line 28 - page 3, line 12 page 10, line 7 - line 31; examples 1,2 page 33, line 14 - page 36, line 17; claims ----- -/-	1-15



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

8 January 2016

Date of mailing of the international search report

15/01/2016

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

Hoff, Philippe

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/076248

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROOMI M WAHEED ET AL: "In vitro and in vivo antitumorigenic activity of a mixture of lysine, proline, ascorbic acid, and green tea extract on human breast cancer lines MDA-MB-231 and MCF-7.", MEDICAL ONCOLOGY (NORTHWOOD, LONDON, ENGLAND) 2005, vol. 22, no. 2, 2005, pages 129-138, XP002741598, ISSN: 1357-0560 the whole document	1,2,4-15
X	ROOMI M WAHEED ET AL: "Anti-tumor effect of ascorbic acid, lysine, proline, arginine, and epigallocatechin gallate on prostate cancer cell lines PC-3, LNCaP, and DU145", RESEARCH COMMUNICATIONS IN MOLECULAR PATHOLOGY AND PHARMACOLOGY, PJD PUBLICATIONS LTD, US, vol. 115-116, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 251-264, XP008176835, ISSN: 1078-0297 the whole document	1,2,4-15
X	WO 03/057201 A2 (RATH MATTHIAS [NL]) 17 July 2003 (2003-07-17) abstract page 3, line 13 - line 18 page 4, line 5 - line 10 page 7, line 14 - line 20 page 8, line 4 - line 6 page 10, line 7 - page 11, line 4; claims; examples	1-15
X	WO 03/057211 A1 (RATH MATTHIAS [NL]) 17 July 2003 (2003-07-17) abstract page 1, line 1 - line 33; claims; examples	1-15
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 23 April 2003 (2003-04-23), FU, WEIYU ET AL: "Preparation of quercetin-arginine complex", XP002741599, retrieved from STN Database accession no. 2003:311077 abstract	1-15
A	GB 2 057 437 A (CONTINENTAL PHARMA) 1 April 1981 (1981-04-01) the whole document	1-15
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/076248

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CH 665 634 A5 (JOSEPH KOVACS DR) 31 May 1988 (1988-05-31) the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/076248

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014184197 A1	20-11-2014	AU 2014267398 A1 CA 2912128 A1 WO 2014184197 A1 WO 2014184198 A1	19-11-2015 20-11-2014 20-11-2014 20-11-2014
WO 2014184198 A1	20-11-2014	AU 2014267398 A1 CA 2912128 A1 WO 2014184197 A1 WO 2014184198 A1	19-11-2015 20-11-2014 20-11-2014 20-11-2014
WO 03057201 A2	17-07-2003	AT 382343 T AU 2003235762 A1 BR 0302672 A CA 2471932 A1 CN 1731989 A DE 60318387 T2 EE 200400032 A EP 1465614 A2 ES 2298519 T3 HK 1086489 A1 HR P20040704 A2 HU 0500498 A2 JP 2005519055 A KR 20040073559 A LT 2004076 A LV 13248 B MX PA04006717 A NO 20033950 A NZ 533737 A PL 215159 B1 RU 2301666 C2 UA 80692 C2 US 2003170319 A1 US 2006142212 A1 WO 03057201 A2 YU 75003 A ZA 200405075 A	15-01-2008 24-07-2003 25-02-2004 17-07-2003 08-02-2006 18-12-2008 15-04-2004 13-10-2004 16-05-2008 23-01-2009 31-10-2004 29-08-2005 30-06-2005 19-08-2004 25-02-2005 20-06-2005 10-11-2004 10-11-2003 24-02-2006 31-10-2013 27-06-2007 25-10-2007 11-09-2003 29-06-2006 17-07-2003 17-08-2006 26-07-2006
WO 03057211 A1	17-07-2003	AT 439833 T AU 2002244690 A1 AU 2008203157 A1 BR 0208052 A CA 2469162 A1 CN 1612731 A CZ 20040853 A3 EE 200400031 A EP 1463498 A1 ES 2332126 T3 HR P20040705 A2 HU 0402421 A2 JP 4144800 B2 JP 2005513166 A KR 20050005408 A LT 2004074 A LV 13249 B MX PA04006627 A NO 20033949 A NZ 533353 A	15-09-2009 24-07-2003 07-08-2008 04-01-2005 17-07-2003 04-05-2005 15-12-2004 15-04-2004 06-10-2004 27-01-2010 31-10-2004 28-07-2005 03-09-2008 12-05-2005 13-01-2005 27-12-2004 20-07-2005 10-11-2004 04-11-2003 27-04-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/076248

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		RU 2284185 C2	27-09-2006	
		SI 21871 A	30-04-2006	
		SK 2772004 A3	01-12-2004	
		TR 200401669 T1	22-01-2007	
		UA 78979 C2	10-05-2007	
		US 2003130201 A1	10-07-2003	
		US 2005032715 A1	10-02-2005	
		US 2005281794 A1	22-12-2005	
		WO 03057211 A1	17-07-2003	
		ZA 200404915 A	26-07-2006	

GB 2057437	A	01-04-1981	AT 372381 B	26-09-1983
			BE 884743 A1	01-12-1980
			CA 1172259 A	07-08-1984
			CH 646412 A5	30-11-1984
			DE 3031710 A1	12-03-1981
			DK 358980 A	01-03-1981
			ES 8106513 A1	01-11-1981
			FI 802652 A	01-03-1981
			FR 2464262 A1	06-03-1981
			GB 2057437 A	01-04-1981
			GR 69849 B	19-07-1982
			IE 50231 B1	05-03-1986
			IT 1193979 B	31-08-1988
			JP S5655386 A	15-05-1981
			JP S5923313 B2	01-06-1984
			JP S5946947 B2	15-11-1984
			JP S59144779 A	18-08-1984
			NL 8004873 A	03-03-1981
			NO 802563 A	02-03-1981
			SE 448455 B	23-02-1987
			US 4285964 A	25-08-1981

CH 665634	A5	31-05-1988	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2015/076248

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/198 A61K31/353 A61K31/375 A61P35/00 A61P35/04 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, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	WO 2014/184197 A1 (VALORE [BE]) 20 novembre 2014 (2014-11-20) page 2, ligne 20 - page 5, ligne 20 page 13, ligne 1 - ligne 27 page 34, ligne 19 - page 38, ligne 3; revendications; exemple 6 -----	1-15
X,P	WO 2014/184198 A1 (VALORE [BE]) 20 novembre 2014 (2014-11-20) abrégé page 2, ligne 28 - page 3, ligne 12 page 10, ligne 7 - ligne 31; exemples 1,2 page 33, ligne 14 - page 36, ligne 17; revendications ----- -/-	1-15
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 8 janvier 2016		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 15/01/2016
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 Hoff, Philippe

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ROOMI M WAHEED ET AL: "In vitro and in vivo antitumorigenic activity of a mixture of lysine, proline, ascorbic acid, and green tea extract on human breast cancer lines MDA-MB-231 and MCF-7.", MEDICAL ONCOLOGY (NORTHWOOD, LONDON, ENGLAND) 2005, vol. 22, no. 2, 2005, pages 129-138, XP002741598, ISSN: 1357-0560 le document en entier -----	1,2,4-15
X	ROOMI M WAHEED ET AL: "Anti-tumor effect of ascorbic acid, lysine, proline, arginine, and epigallocatechin gallate on prostate cancer cell lines PC-3, LNCaP, and DU145", RESEARCH COMMUNICATIONS IN MOLECULAR PATHOLOGY AND PHARMACOLOGY, PJD PUBLICATIONS LTD, US, vol. 115-116, 1 janvier 2004 (2004-01-01), pages 251-264, XP008176835, ISSN: 1078-0297 le document en entier -----	1,2,4-15
X	WO 03/057201 A2 (RATH MATTHIAS [NL]) 17 juillet 2003 (2003-07-17) abrégé page 3, ligne 13 - ligne 18 page 4, ligne 5 - ligne 10 page 7, ligne 14 - ligne 20 page 8, ligne 4 - ligne 6 page 10, ligne 7 - page 11, ligne 4; revendications; exemples -----	1-15
X	WO 03/057211 A1 (RATH MATTHIAS [NL]) 17 juillet 2003 (2003-07-17) abrégé page 1, ligne 1 - ligne 33; revendications; exemples -----	1-15
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 23 avril 2003 (2003-04-23), FU, WEIYU ET AL: "Preparation of quercetin-arginine complex", XP002741599, extrait de STN Database accession no. 2003:311077 abrégé -----	1-15
A	GB 2 057 437 A (CONTINENTAL PHARMA) 1 avril 1981 (1981-04-01) le document en entier -----	1-15
	----- -/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2015/076248

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CH 665 634 A5 (JOSEPH KOVACS DR) 31 mai 1988 (1988-05-31) le document en entier -----	1-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2015/076248

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2014184197 A1	20-11-2014	AU 2014267398 A1 CA 2912128 A1 WO 2014184197 A1 WO 2014184198 A1	19-11-2015 20-11-2014 20-11-2014 20-11-2014
WO 2014184198 A1	20-11-2014	AU 2014267398 A1 CA 2912128 A1 WO 2014184197 A1 WO 2014184198 A1	19-11-2015 20-11-2014 20-11-2014 20-11-2014
WO 03057201 A2	17-07-2003	AT 382343 T AU 2003235762 A1 BR 0302672 A CA 2471932 A1 CN 1731989 A DE 60318387 T2 EE 200400032 A EP 1465614 A2 ES 2298519 T3 HK 1086489 A1 HR P20040704 A2 HU 0500498 A2 JP 2005519055 A KR 20040073559 A LT 2004076 A LV 13248 B MX PA04006717 A NO 20033950 A NZ 533737 A PL 215159 B1 RU 2301666 C2 UA 80692 C2 US 2003170319 A1 US 2006142212 A1 WO 03057201 A2 YU 75003 A ZA 200405075 A	15-01-2008 24-07-2003 25-02-2004 17-07-2003 08-02-2006 18-12-2008 15-04-2004 13-10-2004 16-05-2008 23-01-2009 31-10-2004 29-08-2005 30-06-2005 19-08-2004 25-02-2005 20-06-2005 10-11-2004 10-11-2003 24-02-2006 31-10-2013 27-06-2007 25-10-2007 11-09-2003 29-06-2006 17-07-2003 17-08-2006 26-07-2006
WO 03057211 A1	17-07-2003	AT 439833 T AU 2002244690 A1 AU 2008203157 A1 BR 0208052 A CA 2469162 A1 CN 1612731 A CZ 20040853 A3 EE 200400031 A EP 1463498 A1 ES 2332126 T3 HR P20040705 A2 HU 0402421 A2 JP 4144800 B2 JP 2005513166 A KR 20050005408 A LT 2004074 A LV 13249 B MX PA04006627 A NO 20033949 A NZ 533353 A	15-09-2009 24-07-2003 07-08-2008 04-01-2005 17-07-2003 04-05-2005 15-12-2004 15-04-2004 06-10-2004 27-01-2010 31-10-2004 28-07-2005 03-09-2008 12-05-2005 13-01-2005 27-12-2004 20-07-2005 10-11-2004 04-11-2003 27-04-2007

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2015/076248

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
		RU 2284185 C2	27-09-2006	
		SI 21871 A	30-04-2006	
		SK 2772004 A3	01-12-2004	
		TR 200401669 T1	22-01-2007	
		UA 78979 C2	10-05-2007	
		US 2003130201 A1	10-07-2003	
		US 2005032715 A1	10-02-2005	
		US 2005281794 A1	22-12-2005	
		WO 03057211 A1	17-07-2003	
		ZA 200404915 A	26-07-2006	

GB 2057437	A	01-04-1981	AT 372381 B	26-09-1983
			BE 884743 A1	01-12-1980
			CA 1172259 A	07-08-1984
			CH 646412 A5	30-11-1984
			DE 3031710 A1	12-03-1981
			DK 358980 A	01-03-1981
			ES 8106513 A1	01-11-1981
			FI 802652 A	01-03-1981
			FR 2464262 A1	06-03-1981
			GB 2057437 A	01-04-1981
			GR 69849 B	19-07-1982
			IE 50231 B1	05-03-1986
			IT 1193979 B	31-08-1988
			JP S5655386 A	15-05-1981
			JP S5923313 B2	01-06-1984
			JP S5946947 B2	15-11-1984
			JP S59144779 A	18-08-1984
			NL 8004873 A	03-03-1981
			NO 802563 A	02-03-1981
			SE 448455 B	23-02-1987
			US 4285964 A	25-08-1981

CH 665634	A5	31-05-1988	AUCUN	
