

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

11 N° de publication : 3 058 059

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 16 70666

51 Int Cl⁸ : A 61 K 31/015 (2017.01), A 61 K 31/56, 31/11, 31/235,
31/575, 31/12, A 61 P 35/00, 3/10, 31/00

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 08.11.16.

30 Priorité : 31.10.16 FR 1670645.

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 04.05.18 Bulletin 18/18.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

71 Demandeur(s) : MONKAM NITCHEU GUY FAUSTIN
— FR.

72 Inventeur(s) : MONKAM NITCHEU GUY FAUSTIN.

73 Titulaire(s) : MONKAM NITCHEU GUY FAUSTIN.

74 Mandataire(s) : MONKAM NITCHEU GUY FAUSTIN.

54 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT LE BETA-ELEMENE, LE LUPEOL ET LE 2-HYDROXYCINNAMALDEHYDE ET/OU LE 2'-BENZOYLOXYCINNAMALDEHYDE ET/OU LE BETA-SITOSTEROL ET/OU LA CURCUMINE.

57 La présente invention concerne une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend en tant que principe actif, une combinaison de bêta-élémane, de lupéol et d'un agent pharmaceutiquement actif choisi parmi le 2-hydroxycinnamaldéhyde, le 2'-benzoyloxycinnamaldéhyde, le bêta-sitostérol, la curcumine et leurs mélanges.

FR 3 058 059 - A1



[Domaine Technique de l'invention]

La présente invention concerne une composition pharmaceutique qui peut être utilisée comme médicament, notamment pour le traitement thérapeutique des cancers et notamment du carcinome hépatocellulaire.

5 [Art Antérieur]

Le traitement palliatif efficace pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) a été longtemps considéré comme difficile en raison de la résistance habituelle de ce type de tumeur à la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle. Par ailleurs, les chimiothérapies agressives comportant plusieurs molécules cytotoxiques non sélectives ne peuvent souvent
10 pas être proposées à des patients cirrhotiques ayant une fonction hépatique compromise en raison du risque élevé d'effets secondaires systémiques.

L'amélioration de la connaissance des processus moléculaires impliqués dans l'oncogénèse a permis l'identification de nouvelles cibles pour le traitement des cancers. Ainsi, de nouvelles thérapies dites « ciblées » sont actuellement disponibles dans le traitement du
15 CHC et d'autres tumeurs. Elles interviennent principalement dans la transduction des signaux (signaux qui demandent à la cellule de se multiplier). La voie dite des tyrosine-kinases est la mieux connue à ce jour. Cette voie peut être bloquée par des anticorps monoclonaux (Mab) ou des inhibiteurs enzymatiques (inib). On retrouve parmi ces médicaments, les inhibiteurs du VEGF (Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; le VEGF est sécrété par la plupart
20 des cellules tumorales, en partie dû au manque d'oxygénation locale et il favorise l'angiogenèse), les inhibiteurs du récepteur de l'EGFR (Récepteur du facteur de croissance épidermique), les inhibiteurs de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase qui ciblent parallèlement l'angiogenèse et la prolifération cellulaire, les inhibiteurs des kinases, les inhibiteurs du récepteur IGF-1R, les inhibiteurs de mTOR et les inhibiteurs de la voie de
25 signalisation MEK-ERK.

Cependant, ces thérapies ciblées pour la plupart donnent des résultats relativement modestes en termes d'efficacité et de survie dans le CHC et notamment dans le CHC avancé. D'autre part, l'efficacité des thérapies ciblées dans le CHC reste encore limitée par les phénomènes de résistance. Certaines cellules cancéreuses possèdent ou acquièrent la
30 possibilité de contourner les mécanismes d'actions des médicaments, d'autres par contre sont d'abord sensibles mais développent des capacités de résistance en cours de traitement.

Il convient aussi de souligner qu'avec ces thérapies ciblées, des effets secondaires non négligeables peuvent entraîner un inconfort, et n'offrent pas de ce fait aux patients une meilleure qualité de vie : myélosuppression (des prises de sang sont effectuées régulièrement pour vérifier les taux de globules rouges, globules blancs et plaquettes), alopecie (qui peut être difficile à vivre psychologiquement pour les patients car elle est un signe concret et visible de la maladie), trouble cutané et syndrome de main-pied, diarrhées, hausse de la pression artérielle, protéinurie, hyperglycémie, hypercholestérolémie, réactions allergiques, syndrome de relargage des cytokines, syndrome de lyse tumorale pouvant auto entretenir la tumeur, etc.

D'autre part, plusieurs observations relèvent l'existence d'un lien étroit entre l'inflammation chronique et le risque de développer le cancer. Un des meilleurs exemples de cette corrélation est sans doute l'augmentation dramatique (20 fois) du risque du cancer du côlon chez les personnes touchées par les maladies inflammatoires de l'intestin, en particulier les colites ulcéreuses. C'est aussi le cas du cancer de l'estomac, qui se développe suite à une inflammation provoquée par la présence d'une bactérie, l'*Helicobacter pylori*. Le cancer de la prostate est provoqué par une inflammation de la prostate (prostatite). Dans le CHC, l'hypothèse est que l'inflammation chronique augmente les mutations d'ADN et que la prolifération accrue des hépatocytes dans les nodules de régénérescence augmente la probabilité de fixation de mutations oncogènes. Par ailleurs, une médication pré et post-perfusion associant un corticoïde et un antihistaminique est vivement conseillée afin de réduire les risques de réactions allergiques liés à certaines thérapies ciblées.

Alors que des biomarqueurs ont été validés pour le cancer du sein (nombre de copies HER), le cancer du poumon (mutations de l'EGFR) ou les cancers du côlon (mutations de Kras), il n'y a pas actuellement de biomarqueurs pronostiques validés pour le CHC sous thérapie ciblée.

De nombreuses études ont montré que la reptine et/ou la pontine étaient surexprimées pendant la cancérogenèse ; leur localisation nucléo-cytoplasmique était variable selon le type de cancer et n'était pas forcément un facteur de mauvais pronostic. En revanche, la surexpression de la reptine et de la pontine est un facteur de mauvais pronostic dans les CHC et un taux élevé d'ARNm de pontine est corrélé un mauvais pronostic [(Haurie et al., 2009). *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):1871-83. doi: 10.1002/hep.23215].

Par ailleurs, il est connu que la reptine est surexprimée dans le cancer de la prostate, le carcinome hépatocellulaire (CHC), le cancer gastrique, le cancer du rein et le cancer du sein.

Il est également connu que la pontine est surexprimée dans le carcinome hépatocellulaire, le cancer du poumon et le cancer colorectal.

5 Le dysfonctionnement de la reptine et/ou de la pontine a également été mis en évidence dans d'autres cancers tels que les leucémies chroniques, les mésothéliomes et les myélomes multiples, les lymphomes de haut grade, les lymphomes de Burkitt, les tumeurs cérébrales comme les gliomes et les tumeurs de la vessie.

La survivine est également connue comme cible thérapeutique dans le cas du cancer.
10 La majorité des tumeurs solides (cancer du sein, prostate, poumon, rein,...etc) ou hématopoïétiques (myélome multiple, leucémie,...etc) l'exprime de façon aberrante. Il est également connu que les cellules des tumeurs cancéreuses du sein, du poumon et du rein surexpriment la survivine.

Par ailleurs, il est connu que le béta-élémente peut être utilisé comme anti-cancéreux. Il
15 a, de plus, un large spectre antinéoplasique, incluant les tumeurs résistantes aux médicaments anticancéreux classiquement utilisés. Il est également connu qu'il est non cytotoxique et qu'il est bien tolérée par les patients. Il peut passer la barrière hémato-encéphalique et a des propriétés immunostimulatrices. Son activité anti-inflammatoire est également connue. Il est également connu que le béta-élémente inhibe la survivine. Il est également connu pour
20 diminuer voire supprimer la résistance des cellules cancéreuses vis-à-vis des médicaments anticancéreux.

Il est également connu que le béta-élémente réduit également la résistance des cellules cancéreuses à certains médicaments. Ainsi, il inhibe significativement le MDR1, MRP et GST- . Chen et al., (2006) (Journal of Medicinal Plants Research Vol. 6(46), pp. 5720-5729,
25 3 December, 2012) ont montré que le β -Elémène augmente inévitablement l'accumulation intracellulaire de AMD (Adriamycine, Méthotrexate, Daunorubicine) dans les cellules U251/AMD (cellules ayant développées une résistance à AMD) du glioblastome humain, réduit la IC50 des cellules U251/AMD de 0,915 à 0,051 mg/l.

De plus, il est également connu que le lupéol (aussi connu sous le nom de Fagarstérol
30 ou Clérodol), est un composé pharmacologiquement actif possédant des propriétés anti-inflammatoires, anticancéreuses notamment par son activité antiproliférative, par la régulation

du cycle cellulaire, de l'apoptose, de l'angiogenèse et de par son effet sur la transition épithélio-mésenchymateuse. Il stimule également le système immunitaire des patients atteints du cancer. Il convient de noter que, le lupéol à dose thérapeutique efficace ne montre aucune toxicité sur les cellules normales et les tissus.

5 Dans le cas du CHC, il est connu que le lupéol inhibe la protéine BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor–Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau). Le lupéol inhibe la prolifération cellulaire des cellules HCCLM3 du CHC en fonction de la concentration et du temps, ceci à travers l'activation de Caspase-3 et le clivage du PARP [poly(ADP-ribose)polymérase]. Cependant, Zhang L et al., (European Journal of Pharmacology, volume 10 762, 5 September 2015, Pages 55-62) ont aussi constaté que la mort de ces cellules induite par le lupéol était associées à une diminution marquée de l'expression de la protéine BDNF et une ser-9- phosphorylation du GSK-3 β (Glycogen Synthase Kinase 3 Beta), avec une suppression concomitante de l'expression de Akt1, PI3K (phosphatidyl inositol 3-kinase), β -caténine, c-Myc et ARNm de la Cycline D1. L'inhibition de la surexpression de BDNF résulte de la 15 diminution de l'expression des protéines Akt et PI3k, ainsi que la réactivation de la fonction de GSK-3 β dans les cellules HepG2.

Par ailleurs, l'administration orale de lupéol à la dose de 50 mg/kg pendant 18 jours consécutives n'a produit aucune mortalité ni toxicité systémique chez les rats.

Il est également connu que le 2-hydroxycinnamaldéhyde (HCA) et son dérivé 20 métabolite ou synthétique, BCA (2- benzoyloxy-cinnamaldéhyde), ont chacun une activité anti-inflammatoire, anti-proliférative, anti-angiogénique, anti-métastatique via l'inhibition de la TEM (transition épithélio-mésenchymateuse) et pro-apoptotique sur de nombreuses cellules cancéreuses humaines comme le mélanome, le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de l'ovaire, le cancer du côlon, cancer de la prostate, myélome et la leucémie.

25 Il est également connu que la HCA a un effet sur le CHC. Ainsi, Moon EY., (Eun-Yi Moon et al., (2005) European Journal of Pharmacology 530 (2006) 270 – 275.) a étudié l'effet inhibiteur de HCA sur la farnésyl transférase. Chez une souris modèle ayant développé un carcinome hépatocellulaire suite à une mutation transgénique H-ras12V et sous le contrôle d'un promoteur spécifique telle que l'albumine. Il a été constaté que, l'administration de 30 HCA/BCA pendant 10 semaines a retardé le développement du cancer hépatique par rapport au groupe contrôle. HCA/BCA réduit significativement le nombre et la taille des lésions

hépatiques. HCA/BCA augmente le nombre de splénocytes et l'infiltration des lymphocytes dans le foie. Ces données suggèrent que le retard de l'apparition du cancer hépatique pourrait être provoqué par un effet immunostimulant de HCA/BCA sur les cellules T.

Par ailleurs, le bêta-sitostérol est connu pour posséder des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques, antinéoplasiques et immunomodulatrices.

[Problème Technique à résoudre]

Un but de la présente invention est de proposer une nouvelle composition pharmaceutique utilisable en tant que médicament et plus particulièrement utilisable dans le traitement du cancer.

10 Un autre but de l'invention est de proposer une nouvelle composition pharmaceutique utilisable en tant que médicament et plus particulièrement utilisable dans le traitement du cancer qui remédie à tout ou une partie des inconvénients liés aux compositions de l'art antérieur précité.

Un autre but de l'invention est de proposer une composition pharmaceutique qui s'avère particulièrement intéressante dans le traitement du CHC.

Un autre but de la présente invention est de proposer une composition pharmaceutique utilisable en tant que médicament, notamment pour le traitement thérapeutique du CHC, d'insuffisance hépatocellulaire et notamment de cirrhose du foie.

Un autre but de la présente invention est de fournir une composition pharmaceutique utilisable dans le traitement du cancer du sein et/ou du cancer de la prostate.

Un autre but de la présente invention est de proposer une composition pharmaceutique, notamment telle que précitée, qui présente une toxicité réduite et/ou qui est bien tolérée par les patients.

Un autre but de la présente invention est de proposer une composition pharmaceutique qui permet de réduire la résistance médicamenteuse et notamment la résistance médicamenteuse à des agents anticancéreux.

Un autre but de la présente invention est de proposer une composition pharmaceutique qui agit spécifiquement sur les cellules cancéreuses qui surexpriment au moins une protéine choisie parmi la reptine, la pontine et la survivine et en particulier qui agit sur les cellules cancéreuses qui surexpriment la reptine et la pontine et éventuellement la survivine.

Un autre but de la présente invention est de proposer une composition pharmaceutique qui inhibe l'activité des cellules stromales dans la surexpression par les cellules cancéreuses d'au moins une protéine choisie parmi la reptine, la pontine et la survivine.

Un autre but de la présente invention est de proposer une composition pharmaceutique qui permet d'inhiber la formation du stroma tumoral et le processus métastatique, de réduire le risque de récurrence tumorale.

Un autre but de la présente invention est de proposer une composition pharmaceutique qui permet de réduire ou inhiber la chimiorésistance.

[Brève Description de l'invention]

Pour résoudre au moins un des problèmes techniques précités, la présente invention propose une composition pharmaceutique, qui de manière caractéristique selon l'invention, comprend en tant que principe actif, une combinaison de bêta-élémane, de lupéol et d'un agent pharmaceutiquement actif choisi parmi le 2-hydroxycinnamaldéhyde, le 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde, le bêta-sitostérol, la curcumine et leurs mélanges.

Le Demandeur a en effet constaté qu'une telle composition pharmaceutique s'avérait active dans le traitement du cancer, notamment dans le cas du CHC, du cancer du sein et de la prostate.

Le Demandeur a également mis en évidence un effet synergique d'au moins trois des constituants qui procure une action renforcée de la composition de l'invention sur au moins un mécanisme impliqué dans le phénomène du cancer, à savoir un mécanisme choisi parmi la formation du stroma tumoral, la croissance cellulaire, l'inflammation, l'apoptose, l'angiogenèse, le processus métastatique.

Le Demandeur a également mis en évidence que la composition selon l'invention avait un effet sur les cellules surexprimant la reptine et/ou la pontine ce qui est le cas des cellules cancéreuses de la majorité des cancers, dont le CHC, le cancer du sein et de la prostate.

[Description détaillée]

La composition pharmaceutique selon l'invention peut être utilisée en tant que médicament et notamment pour son utilisation dans le traitement thérapeutique du cancer. Selon un mode de réalisation particulier de la présente invention, la composition de l'invention peut comprendre, en outre un mélange de bêta-sitostérol et de 2-

hydroxycinnamaldéhyde ou un mélange de bêta-sitostérol et de 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde ou un mélange de 2-hydroxycinnamaldéhyde et de 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde.

De préférence, quelque soit le mode de réalisation, la composition ne contient pas de curcumine.

- 5 De préférence, elle ne comprend pas un mélange de 2- hydroxycinnamaldéhyde, de 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde et de bêta- sitostérol.

A titre d'exemple, elle peut comprendre en pourcentage massique de la masse totale des ingrédients actifs, un pourcentage massique de lupéol sensiblement égal ou supérieur à 15% et sensiblement égal ou inférieur à 55, et notamment sensiblement égal ou supérieur à
10 30% et sensiblement égal ou inférieur à 50%, un pourcentage de bêta-élémane sensiblement égal ou supérieur à 10% et sensiblement égal ou inférieur à 55%, et notamment sensiblement égal ou supérieur à 20% et sensiblement égal ou inférieur à 40%, un pourcentage de 2-hydroxycinnamaldehyde sensiblement égal ou supérieur à 10% et sensiblement égal ou inférieur à 45%, et notamment sensiblement égal ou supérieur à 20% et sensiblement égal ou
15 inférieur à 40%, un pourcentage de 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde sensiblement égal ou supérieur à 10% et sensiblement égal ou inférieur à 45%, et notamment sensiblement égal ou supérieur à 20% et sensiblement égal ou inférieur à 40%, un pourcentage de bêta-sitostérol, lorsque ladite composition contient cet ingrédient, sensiblement égal ou supérieur à 10% et sensiblement égal ou inférieur à 45%, et notamment sensiblement égal ou supérieur à 20% et
20 sensiblement égal ou inférieur à 40%. Lorsque la composition comprend du 2-hydroxycinnamaldehyde et du 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde, leur pourcentage massique par rapport à la masse totale des ingrédients actifs est notamment égal et notamment sensiblement égal à 20%.

La composition selon l'invention comprend en outre, au moins un excipient
25 pharmaceutiquement acceptable. Cet excipient peut être solide ou liquide. Il peut être choisi, par exemple, parmi l'eau purifiée, l'alcool éthylique, le propylène glycol, la glycérine, les huiles végétales, les huiles animales, les hydrocarbures, les silicones, les sucres tels que le glucose, le levulose, l'amidon de blé, l'amidon de maïs, l'amidon de pomme de terre, la gomme xanthane, la gomme arabique, la gomme adragante, la gomme de Sterculia, la gomme
30 Guar ou "Guaranates", les pectines, les alginates, les carraghénates, la gélose ou Agar-Agar, la gélatine, la cellulose et ses dérivés.

La composition de l'invention peut être administrée par n'importe quelle voie appropriée, par exemple par la voie orale, rectale, locale (topique, par exemple), intrapéritonéale, systémique, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou muco-
5 ou immobilisée sur, des liposomes, des microparticules, des microcapsules, associée à des nanoparticules et analogues. On peut notamment citer, à titre d'exemples non limitatifs d'excipients appropriés pour une administration par voie orale, le talc, le lactose, l'amidon et ses dérivés, la cellulose et ses dérivés, les polyéthylène glycols, les polymères d'acide acrylique, la gélatine, le stéarate de magnésium, des matières grasses animales, végétales ou
10 synthétiques, les dérivés de la paraffine, les glycols, les stabilisants, les conservateurs, les antioxydants, les agents mouillants, les antiagglomérants, les dispersants, les émulsionnants, les agents modifiants du goût, les agents de pénétrations, de solubilisation. Les techniques de formulation et d'administration des médicaments et compositions pharmaceutiques sont bien connues dans la technique ici considérée, l'Homme du Métier pouvant notamment se référer à
15 l'ouvrage Remington's Pharmaceutical Sciences, dernière édition.

Selon l'invention, la composition peut être avantageusement administrée par voie orale, par injection en intraveineuse.

Avantageusement, la composition selon l'invention est adaptée pour être administrée par voie orale ou intraveineuse à une dose égale ou supérieure à 40 mg/kg/24h et égale ou
20 inférieure à 200 mg/kg/24h en une ou plusieurs prises à un mammifère présentant un tel besoin.

A titre d'exemples, la composition de l'invention peut être utilisée dans le traitement thérapeutique d'un cancer choisi parmi le carcinome hépatocellulaire, le cancer du côlon, le cancer du rectum, le cancer de l'estomac, les cancers de la bouche, notamment le cancer de la
25 langue, le cancer de la prostate, le cancer de la prostate métastatique, le cancer du rein, le cancer du sein, le cancer du sein chimiorésistant, le cancer de la vessie, la leucémie sous forme chronique ou aigüe, le myélome multiple, le lymphome, les tumeurs cérébrales, le cancer du poumon, en particulier l'adénocarcinome du poumon, le cancer de l'utérus, le cancer de l'ovaire, les tumeurs osseuses, le cancer du pancréas, le cancer de la vésicule
30 biliaire et le cancer du foie.

La composition selon l'invention peut avantageusement être utilisée chez les patients

atteints d'une maladie inflammatoire chronique et en particulier, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin plus particulièrement les colites ulcéreuses, les patients porteurs d'un agent pathogène susceptible de provoquer une inflammation, en particulier, *Helicobacter pylori*, les patients atteints de diabète, les patients atteints de dyslipidémie, les patients atteints
5 d'une insuffisance hépatocellulaire, d'affections ostéo-articulaires, les patients atteints d'une insuffisance hépatocellulaire et les patients atteints d'infections bactériennes ou virales, notamment atteints par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C.

Dans le cas du CHC, le Demandeur a mis en évidence que la composition selon l'invention donnait de bons résultats au moins in vitro et ne présentait aucune toxicité pour les
10 cellules du foie du patient.

Le mode d'action de la composition de l'invention n'est pas totalement élucidé. Il est plus que probable qu'elle agisse simultanément sur différents mécanismes du cancer. Ainsi, la composition de l'invention peut être utilisée dans le traitement thérapeutique du cancer en tant qu'agent inhibiteur de la formation du stroma tumoral et/ou en tant qu'agent inhibiteur de la
15 surexpression d'au moins une protéine choisie parmi la reptine, la pontine et la survivine, et de préférence de la reptine et de la pontine et/ou agent anti-inflammatoire et/ou agent inhibiteur de la prolifération cellulaire et/ou agent provoquant l'apoptose des cellules cancéreuses et/ou agent inhibiteur de l'angiogenèse et/ou agent anti-métastatique .

La présente invention concerne également une préparation pharmaceutique qui
20 comprend la composition selon l'invention, et, en outre, en mélange ou conditionné séparément, au moins un agent anti-cancéreux pour leur utilisation dans le traitement thérapeutique du cancer de manière simultanée, séquencée ou espacée dans le temps.

A titre d'exemple, l'agent anticancéreux peut être choisi parmi les inhibiteurs du VEGF, les inhibiteurs du récepteur de l'EGFR, les inhibiteurs de plusieurs récepteurs à
25 activité tyrosine kinase qui ciblent parallèlement l'angiogenèse et la prolifération cellulaire, les inhibiteurs des kinases, les inhibiteurs du récepteur IGF-1R, les inhibiteurs de mTOR, les inhibiteurs de la voie de signalisation MEK-ERK, le paclitaxel, As4S4, le tamoxifène, la curcumine, la vincristine, l'adriamycine, l'aclarubicine, l'oxaliplatine, le calcium folinate, le 5-fluorouracile, la capécitabine, la cisplatine, la tétraméthylpyrazine, le méthotrexate, la
30 daunorubicine et leurs mélanges et notamment les mélanges de deux desdits agents anticancéreux, les agents radioactifs utilisables en curiethérapie et/ou les métabolites radioactifs injectables ou ingérables.

La présente invention concerne également une préparation pharmaceutique qui comprend en combinaison le bêta-élémane, le lupéol et/ou bêta-sitostérol et le 2-hydroxycinnamaldéhyde et/ou 2'- benzoyloxycinnamaldéhyde et éventuellement de la curcumine.

5 La présente invention concerne également un complément alimentaire qui comprend en combinaison du bêta-élémane, du lupéol et/ou bêta-sitostérol et un agent pharmaceutiquement actif choisi parmi le 2- hydroxycinnamaldéhyde, le 2'- benzoyloxycinnamaldéhyde et leurs mélanges et éventuellement de la curcumine.

[Définitions]

10 Les termes « traitement thérapeutique » font référence au traitement curatif et au traitement prophylactique ; au sens de la présente invention, un traitement thérapeutique permet de restaurer au moins partiellement, de corriger au moins partiellement ou de modifier au moins partiellement des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

15 Le terme « patient » fait référence à un mammifère animal ou humain. La composition selon l'invention peut également être utilisée en médecine vétérinaire.

Au sens de la présente invention, un « agent anti-cancéreux » est un élément qui présente au moins in vitro une action contre les cellules cancéreuses, indépendamment de son mécanisme d'action. Par « action » on entend, au sens de la présente invention la destruction
20 ou la modification au moins partielle des cellules cancéreuses qui permet notamment de limiter la prolifération des cellules cancéreuses et/ou leur propagation.

Les termes « patients atteints de diabète » font référence aux patients atteints de diabète de type 1, les patients atteints de diabète de type 2, les patientes atteintes de diabète gestationnel, les patients atteints de diabète insipide et les patients atteints de diabète rénal.

25 Le terme « dyslipidémie » fait référence aux hyperlipidémies et aux hypolipidémies déterminées en fonction des critères en vigueur.

Les termes « patients atteints d'affections ostéo-articulaires » désignent les patients qui présentent au moins deux signes choisis parmi les signes inflammatoires, les fistules et la présence avérée de bactéries détectée par une ponction ou une hémoculture.

30 Les termes « patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire » désignent les patients

atteints d'une hépatite, quelle que soit sa cause (virale, toxiques, médicamenteuse ou ischémiques) et les patients atteints d'une cirrhose du foie.

Au sens de la présente invention, un « complément alimentaire » est une denrée alimentaire dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constitue une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés.

S'agissant des agents anti-cancéreux cités, les termes utilisés englobent, sauf indications contraires, les isomères de constitution, les stéréo-isomères de conformation, les énantiomères et les diastéréo-isomères du composé chimique considéré.

10 [Exemples]

Le pourcentage des compositions ci-dessous est un pourcentage en masse par rapport à la masse totale des ingrédients actifs.

Composition 1a : béta-élémane (30%), lupéol (30%) et 2- hydroxycinnamaldéhyde (40%).

Composition 1b : béta-élémane (30%), lupéol (30%) et 2'- benzoyloxy-cinnamaldéhyde (40%).

15 Composition 2 : béta-élémane (30%), lupéol (30%), 2- hydroxycinnamaldéhyde (20%) et 2'- benzoyloxy-cinnamaldéhyde (20%).

Composition 3a : béta-élémane (50%), lupéol (30%), et 2-hydroxycinnamaldéhyde (20%).

Composition 3b : béta-élémane (50%), lupéol (30%), et 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde (20%).

20 Composition 4a : béta-élémane (15%), de lupéol (50%), de béta-sitostérol (25%) et de 2 hydroxycinnamaldehyde (10%).

Composition 4b : béta-élémane (15%), de lupéol (50%), de béta-sitostérol (25%) et de 2'- benzoyloxy-cinnamaldéhyde (10%).

Composition 5a : béta-élémane (20%), de lupéol (20%), de béta-sitostérol (40%) et de 2 hydroxycinnamaldehyde (20%).

25 Composition 5b : béta-élémane (20%), de lupéol (20%), de béta-sitostérol (40%) et de 2'- benzoyloxy-cinnamaldéhyde (20%).

Composition 6a : béta-élémane (25%), de lupéol (35%), de béta-sitostérol (15%) et de 2 hydroxycinnamaldehyde (25%).

Composition 6b : béta-élémane (25%), de lupéol (35%), de béta-sitostérol (15%) et de 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde (25%).

Composition 7a : béta-élémane (40%), de lupéol (20%), de béta-sitostérol (20%) et de 2-hydroxycinnamaldehyde (20%).

- 5 Composition 7b : béta-élémane (40%), de lupéol (20%), de béta-sitostérol (20%) et de 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde (20%).

[Résultats expérimentaux]

Différentes lignées cellulaires humaines HuH7, Hep3B (CHC), MCF-7 (Cancer du sein), PC-3, DU-145 (Cancer de la prostate) ont été étudiées. Elles ont été sélectionnées sur la
10 base de la surexpression d'au moins une protéine choisie parmi la reptine, la pontine et la survivine. Les cellules stromales ont aussi été étudiées afin de déterminer l'impact de la composition selon l'invention dans le microenvironnement tumoral. Ces cellules ont été maintenues dans du DMEM, supplémenté avec 10% de sérum de fœtus bovin (FBS) et une solution antibiotique – antimycotique à 1% (PSM), contenant, la pénicilline, la streptomycine
15 et amphotéricine B dans des conditions de croissance standard (5% de CO₂, 37°C, une atmosphère humidifiée). Les compositions précitées ont été dissous et diluées dans du DMSO.

Les cellules précitées ont été traitées avec les solutions (10 – 80 uM) pendant 48h dans des milieux cellulaires complets. Tous les protocoles de traitement et de contrôle ont été préparés comme décrit précédemment.

20 Les solutions précitées ont entraîné une inhibition sélective de la prolifération des cellules HuH7 et Hep3B du carcinome hépatocellulaire qui surexpriment la reptine, associée à une induction de l'apoptose. L'effet de cette solution sur l'induction de l'apoptose des cellules HuH7 et Hep3B a ensuite été déterminé en utilisant l'annexine-V/Iodure de propidium après 48h de traitement. Il a été observé une coloration accrue de l'annexine-V dans les cellules
25 HuH7 et Hep3B alors qu'une coloration minimale a été observée dans les cellules témoins non traitées.

Sur des lignées PC-3 et DU-145, dérivées de sites métastatiques avec une expression significativement élevée de la survivine, cette solution a entraîné une inhibition de la croissance cellulaire, une diminution dose-dépendante de leur viabilité. Un résultat similaire a
30 été observé avec les cellules MCF-7 chimiorésistant au 5-FU.

Dans une co-culture de cellules cancéreuses et stromales, le traitement des cellules confluentes (confluentes à 50%) avec l'une quelconque des solutions préparées a entraîné, une diminution de leur adhérence associée à la mort des cellules cancéreuses, une inhibition de la production par les cellules stromales de facteurs solubles retrouvés dans le microenvironnement tumoral et impliqués dans le processus métastatique et la chimiorésistance.

Ces résultats dans leur ensemble suggèrent que cette composition pharmaceutique inhibe la formation du stroma tumoral et de ce fait, la dissémination métastatique et la chimiorésistance. Elle peut, à juste titre, être utilisée dans le traitement du carcinome hépatocellulaire, le cancer du sein, cancer de la prostate même à des stades avancés.

Revendications :

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend en tant que principe actif, une combinaison de bêta-élémane, de lupéol et d'un agent pharmaceutiquement actif choisi parmi le 2-hydroxycinnamaldéhyde, le 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde, le bêta-sitostérol, la curcumine et leurs mélanges.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend, en outre un mélange de bêta-sitostérol et de 2-hydroxycinnamaldéhyde ou un mélange de bêta-sitostérol et de 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde ou un mélange de 2-hydroxycinnamaldéhyde et de 2'-benzoyloxy-cinnamaldéhyde.
3. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en pourcentage massique de la masse totale des ingrédients actifs, un pourcentage massique de lupéol sensiblement égal ou supérieur à 15% et sensiblement égal ou inférieur à 55, et notamment sensiblement égal ou supérieur à 30% et sensiblement égal ou inférieur à 50%, un pourcentage de bêta-élémane sensiblement égal ou supérieur à 10% et sensiblement égal ou inférieur à 55%, et notamment sensiblement égal ou supérieur à 20% et sensiblement égal ou inférieur à 40%, un pourcentage de 2-hydroxycinnamaldehyde sensiblement égal ou supérieur à 10% et sensiblement égal ou inférieur à 45%, et notamment sensiblement égal ou supérieur à 20% et sensiblement égal ou inférieur à 40%, un pourcentage de 2'- benzoyloxy-cinnamaldéhyde sensiblement égal ou supérieur à 10% et sensiblement égal ou inférieur à 45%, et notamment sensiblement égal ou supérieur à 20% et sensiblement égal ou inférieur à 40%, un pourcentage de bêta-sitostérol, lorsque ladite composition contient cet ingrédient, sensiblement égal ou supérieur à 10% et sensiblement égal ou inférieur à 45%, et notamment sensiblement égal ou supérieur à 20% et sensiblement égal ou inférieur à 40%.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour son utilisation dans le traitement thérapeutique d'un cancer choisi parmi le carcinome hépatocellulaire, le cancer du côlon, le cancer du rectum, le cancer de l'estomac, les cancers de la bouche, notamment le cancer de la langue, le cancer de la prostate, le cancer de la prostate métastatique, le cancer du rein, le cancer du sein, le cancer du sein chimiorésistant, le cancer de la vessie, la leucémie sous forme chronique ou aiguë, le myélome multiple, le lymphome, les tumeurs cérébrales, le cancer du poumon, en particulier l'adénocarcinome du

poumon, le cancer de l'utérus, le cancer de l'ovaire, les tumeurs osseuses, le cancer du pancréas, le cancer de la vésicule biliaire et le cancer du foie.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour son utilisation dans le traitement thérapeutique du cancer chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique et en particulier, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, plus particulièrement les colites ulcéreuses, les patients porteurs d'un agent pathogène susceptible de provoquer une inflammation, en particulier, *Helicobacter pylori*, les patients atteints de diabète, de dyslipidémie, d'affections ostéo-articulaires, les patients atteints d'une insuffisance hépatocellulaire et les patients atteints d'infections bactériennes ou virales, notamment atteints par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C.

6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes pour son utilisation dans le traitement du cancer en tant qu'agent inhibiteur de la formation du stroma tumoral et/ou agent inhibiteur de la surexpression d'au moins une protéine choisie parmi la reptine, la pontine et la survivine et de préférence de la reptine et de la pontine.

7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes pour son utilisation dans le traitement du cancer notamment chez les patients selon la revendication 7, en tant qu'agent anti-inflammatoire et/ou agent inhibiteur de la prolifération cellulaire et/ou agent provoquant l'apoptose des cellules cancéreuses et/ou agent inhibiteur de l'angiogenèse et/ou agent anti-métastatique.

8. Préparation pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend la composition selon l'une quelconque des revendications précédentes et, en outre, en mélange ou conditionné séparément au moins un agent anti-cancéreux pour leur utilisation dans le traitement thérapeutique du cancer.

9. Préparation pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit agent anticancéreux est choisi parmi les inhibiteurs du VEGF, les inhibiteurs du récepteur de l'EGFR, les inhibiteurs de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase qui ciblent parallèlement l'angiogenèse et la prolifération cellulaire, les inhibiteurs des kinases, les inhibiteurs du récepteur IGF-1R, les inhibiteurs de mTOR, les inhibiteurs de la voie de signalisation MEK-ERK, le paclitaxel, As4S4, le tamoxifène, la curcumine, la vincristine, l'adriamycine, l'aclarubicine, l'oxaliplatine, le calcium folinate, le 5-fluorouracile, la capecitabine, la cisplatine, la tétraméthylpyrazine, le méthotrexate, la daunorubicine et leurs

mélanges et notamment les mélanges de deux desdits agents anti-cancéreux, les agents radioactifs utilisables en curiethérapie et/ou les métabolites radioactifs injectables ou ingérables.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

N° d'enregistrement
nationalétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 834436
FR 1670666

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	ZHI-JUN DAI ET AL: "Antiproliferative and apoptotic effects of [beta]-elemene on human hepatoma HepG2 c", CANCER CELL INTERNATIONAL, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 13, no. 1, 14 mars 2013 (2013-03-14), page 27, XP021146877, ISSN: 1475-2867, DOI: 10.1186/1475-2867-13-27 * page 6, colonne de gauche, alinéa 3 - colonne de droite, alinéa 1 * * figure 2 *	1-9	A61K31/015 A61K31/56 A61K31/11 A61K31/235 A61K31/575 A61K31/12 A61P35/00 A61P3/10 A61P31/00
Y	QINGDI QUENTIN LI ET AL: "Antineoplastic effect of [beta] -elemene on prostate cancer cells and other types of solid tumour cells : [beta] -Elemene induces apoptosis in prostate cancer", JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, vol. 62, no. 8, 21 juillet 2010 (2010-07-21), pages 1018-1027, XP055395293, LONDON; GB ISSN: 0022-3573, DOI: 10.1111/j.2042-7158.2010.01135.x * page 1021, colonne de droite, alinéa 1; figure 1 *	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 août 2017		Gradassi, Giulia	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 834436
FR 1670666

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	<p>YANG ZHANG: "[beta]-elemene decreases cell invasion by upregulating E-cadherin expression in MCF-7 human breast cancer cells", ONCOLOGY REPORTS, 4 juin 2013 (2013-06-04), XP055395292, ISSN: 1021-335X, DOI: 10.3892/or.2013.2519 * page 746, colonne de droite, dernier alinéa * * page 748, colonne de droite, alinéa 1 - colonne de gauche, alinéa 1 *</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9	
Y	<p>YAN HE ET AL: "Growth Inhibition and Apoptosis Induced by Lupeol, a Dietary Triterpene, in Human Hepatocellular Carcinoma Cells", BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (OF JAPAN), vol. 34, no. 4, 1 janvier 2011 (2011-01-01), pages 517-522, XP055395342, JP ISSN: 0918-6158, DOI: 10.1248/bpb.34.517 * page 518, colonne de droite, alinéa 5 - page 519, colonne de droite, alinéa 2 *</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 août 2017		Gradassi, Giulia	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 834436
FR 1670666

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	SALEEM ET AL: "Lupeol, a novel anti-inflammatory and anti-cancer dietary triterpene", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 285, no. 2, 28 novembre 2009 (2009-11-28), pages 109-115, XP026697661, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/J.CANLET.2009.04.033 [extrait le 2009-05-22] * page 111, colonne de droite, dernier alinéa - page 113, colonne de droite, alinéa 1 *	1-9	
Y	MOON E Y ET AL: "Delayed occurrence of H-ras12V-induced hepatocellular carcinoma with long-term treatment with cinnamaldehydes", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 530, no. 3, 20 janvier 2006 (2006-01-20), pages 270-275, XP028029623, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2005.11.053 [extrait le 2006-01-20] * page 272, colonne de gauche, dernier alinéa - page 274, colonne de gauche, alinéa 1 *	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
----- -/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 août 2017		Gradassi, Giulia	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 834436
FR 1670666

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	SU-HYUNG HONG ET AL: "Cinnamaldehydes in Cancer Chemotherapy : Cinnamaldehydes in Cancer Chemotherapy", PHYTOTHERAPY RESEARCH., vol. 30, no. 5, 18 février 2016 (2016-02-18), pages 754-767, XP055395297, GB ISSN: 0951-418X, DOI: 10.1002/ptr.5592 * page 756, colonne de droite, alinéa 2 - page 757, colonne de gauche, alinéa 1 * * page 757, colonne de gauche, dernier alinéa - colonne de droite, alinéa 1 * * page 759, colonne de gauche, dernier alinéa - page 760, colonne de gauche, alinéa 2 * * page 760, colonne de droite, alinéa 2 * * tableau 1 *	1-9	
Y	Z ZHANG ET AL: "Antiproliferative effects mechanism of [beta]-sitosterol in hepatoma HepG2 cells", ZHONGGUO ZHONGYAO ZAZHI, vol. 36, no. 15, 1 août 2011 (2011-08-01), pages 2145-2148, XP055395884, DOI: 10.4268/cjcmm20111529 * abrégé *	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 août 2017		Gradassi, Giulia	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 834436
FR 1670666

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	AWAD ET AL: "Beta-Sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells", PHYTOMEDICINE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 14, no. 11, 11 octobre 2007 (2007-10-11), pages 747-754, XP022294015, ISSN: 0944-7113, DOI: 10.1016/J.PHYMED.2007.01.003 * page 749, colonne de droite, alinéa 2 - page 750, colonne de gauche, alinéa 1 * -----	1-9	
Y	JOURDAIN CARINE ET AL: "In-vitro effects of polyphenols from cocoa and beta-sitosterol on the growth of human prostate cancer and normal cells", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER PREVEN, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, PHILADELPHIA, US, vol. 15, no. 4, 1 août 2006 (2006-08-01), pages 353-361, XP008095439, ISSN: 0959-8278, DOI: 10.1097/00008469-200608000-00009 * page 354, colonne de gauche, alinéa 2 - colonne de droite, alinéa 1; figure 2; tableau 4 * ----- -/--	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 août 2017		Gradassi, Giulia	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 834436
FR 1670666

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	<p>KUNNUMAKKARA A B ET AL: "Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 269, no. 2, 8 octobre 2008 (2008-10-08), pages 199-225, XP025496522, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/J.CANLET.2008.03.009 [extrait le 2008-05-13] * page 210, colonne de droite, alinéa 2 - page 212, colonne de gauche, alinéa 1 * * tableau 3 * * page 213, colonne de gauche, alinéa 3 * * page 214, colonne de droite, alinéa 2 * * page 215, colonne de gauche, alinéa 2 * * page 215, colonne de droite, alinéa 2 - page 216, colonne de gauche, alinéa 1 *</p> <p>-----</p>	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		4 août 2017	Gradassi, Giulia
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>	
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>			

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)