



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 29573 B1** (51) Cl. internationale : **A61P 31/12; A61K 31/504; A61K 31/05; A61K 45/06; A61P 33/00; A61P 33/10; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **02.06.2008**

- 
- (21) N° Dépôt : **30528**
- (22) Date de Dépôt : **28.12.2007**
- (30) Données de Priorité : **13.05.2005 IB PCT/IB2005/001314**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2006/001328 15.05.2006**
- (71) Demandeur(s) : **ADVANCED SCIENTIFIC DEVELOPMENTS, 10 RUE LOUKSOUS QUARTIER LONGCHAMPS CASABLANCA 20200 (MA)**
- (72) Inventeur(s) : **REMMAL, Adnane**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**

- 
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN ANTIVIRAL , UN ANTITUMORAL OU UN ANTIPARASITAIRE, ET UN ACTIF CHOISI PARMIS LE CARVEOL , LE THYMOL, L' EUGENOL, LE BORNEOL ET LE CARVACROL**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE. LA COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DE L'INVENTION COMPREND AU MOINS UNE PREMIÈRE SUBSTANCE THÉRAPEUTIQUEMENT ACTIVE CHOISIE PARMIS LE CARVÉOL, LE THYMOL, L'EUGÉNOL, LE BORNÉOL, LE CARVACROL, L'ALPHA-IONONE ET LA BÉTA-IONONE ET LES ISOMÈRES ET DÉRIVÉS ET MÉLANGES DE CEUX-CI, ET AU MOINS UNE SECONDE SUBSTANCE THÉRAPEUTIQUEMENT ACTIVE QUI EST UN ANTITUMORAL. L'INVENTION TROUVE APPLICATION DANS LE DOMAINE DE LA PHARMACIE.

11. Méthode selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'on administre de manière simultanée ou séquentielle, à un patient atteint d'une affection due à une tumeur :

- 5 - entre 10 et 200 mg/kg de poids du patient/jour de ladite première substance thérapeutiquement active, et
- entre 2 et 100 mg/kg de poids du patient/jour de ladite seconde substance thérapeutiquement active qui est un antitumoral.

12. Méthode selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce que ladite première substance thérapeutiquement active est choisie parmi le carvéol, le thymol et le carvacrol et l'agent antitumoral est la doxorubicine.

02 JUIN 2008

ABREGE

L'invention concerne une composition pharmaceutique.

5 La composition pharmaceutique de l'invention comprend au moins  
une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le  
carvéol, le thymol, l'eugéno, le bornéol, le carvacrol, et les isomères et  
dérivés et mélanges de ceux-ci, et au moins une seconde substance  
10 thérapeutiquement active choisie parmi un agent antiviral, un agent  
antitumoral, et un agent antiparasitaire.

L'invention trouve application dans le domaine de la pharmacie.

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN ANTIVIRAL, UN ANTITUMORAL OU UN ANTIPARASITAIRE, ET UN ACTIF CHOISI PARMIS LE CARVEOL, LE THYMOL, L'EUGENOL, LE BORNEOL ET LE CARVACROL

L'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant deux substances thérapeutiquement actives dont l'une  
5 exerce une action de potentialisation sur l'autre, ainsi que l'utilisation de cette composition.

II est connu que l'efficacité des agents thérapeutiques dépend des doses utilisées, ce qui oblige, dans le cas des résistances partielles à augmenter les doses des agents thérapeutiques pour atteindre l'efficacité  
10 recherchée. Cette augmentation de la dose conduit à des problèmes d'apparition d'effets secondaires indésirables et de toxicité aiguë ou chronique, pouvant compliquer considérablement l'état des patients traités.

Cette résistance partielle peut devenir une résistance totale. Dans  
15 ce cas, l'augmentation des doses n'a plus aucun effet thérapeutique bénéfique, seuls les effets de toxicité sont observés. Le traitement consiste alors à changer l'agent thérapeutique.

Cette cascade peut se répéter et conduire à la situation la plus grave: la résistance totale à de multiples agents thérapeutiques (multi-drug  
20 resistance).

Ainsi, en particulier, les malades immunodéprimés, deviennent de plus en plus difficiles à traiter et leur espérance de vie en est réduite d'autant. De plus, leur confort de vie est largement affecté par l'administration à hautes doses d'agents thérapeutiques.

L'invention a pour but de pallier ces problèmes en proposant  
25 d'associer au moins deux substances thérapeutiquement actives, dont l'une potentialise l'activité de l'autre, ce qui permet non seulement d'abaisser les doses de chaque substance thérapeutiquement active mais également de traiter les patients atteints de maladies résistantes.

A cet effet, l'invention propose une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend:

- au moins une première substance thérapeutiquement active choisie  
30 parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, l'alpha-ionone, la bêta-ionone et les isomères, dérivés et mélanges de ceux-ci,  
35 et

- au moins une seconde substance thérapeutiquement active qui est un antitumoral.

La première substance thérapeutique peut être obtenue par synthèse chimique ou à partir d'une source végétale.

5 De préférence, l'agent antitumoral entrant dans la composition de l'invention est choisi parmi les antagonistes des folates, les antimétabolites, les agents alkylants, les sels de platine, l'anthracycline et les agents intercalants, les anti-topoisomérases, les agents agissant sur le cytosquelette, la bléomycine, l'asparaginase, et leurs mélanges.

10 Plus préférablement, l'agent antitumoral est choisi parmi le méthotrexate, le 5-fluorouracile, la fluorodeoxyuridine, la cytosine-arabino-  
side, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine, la méchlororéthamine, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, le chlorambucil, le thiothépa, la mitomycine C, l'aziridinybenzoquinone (AZQ), le busulfan, la  
15 carmustine (BCNU), la lomustine (CCNU), la fotémustine, le carboplatine, la daunorubicine, la doxorubicine ou adriamycine, l'épirubicine, la dactinomycine ou actinomycine D, la mitoxantrone, l'amsacrine, le ténoposide, l'étoposide, l'irinotécan, le topotécan, la vincristine, la vinblastine, la vindésine, la vinorelbine, le taxol, le taxotère, et leurs  
20 mélanges.

Une composition antitumorale tout particulièrement préférée est une composition dans laquelle ladite première substance thérapeutiquement active est le carvacrol et l'agent antitumoral est la doxorubicine.

25 Une autre composition antitumorale tout particulièrement préférée est une composition dans laquelle ladite première substance thérapeutiquement active est le thymol et l'agent antitumoral est la doxorubicine.

Encore une autre composition antitumorale tout particulièrement  
30 préférée est une composition dans laquelle ladite première substance thérapeutiquement active est le carvéol et l'agent antitumoral est la doxorubicine.

L'invention propose également une trousse (kit) caractérisée en ce qu'elle contient au moins un premier récipient contenant une première  
35 substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol,

l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, l'alpha-ionone, la bêta-ionone et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et au moins un second récipient contenant une seconde substance thérapeutiquement active qui est un antitumoral.

5 L'invention propose enfin une méthode de traitement d'une affection due à une tumeur caractérisée en ce qu'on administre à un patient atteint d'une affection due à une tumeur, de manière simultanée ou séquentielle au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le  
10 carvacrol, l'alpha-ionone, la bêta-ionone et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et au moins une seconde substance thérapeutiquement active qui est un antitumoral.

Dans cette méthode, de préférence, on administre de manière simultanée ou séquentielle, à un patient atteint d'une affection due à une  
15 tumeur entre 10 et 200 mg/kg de poids du patient/jour de ladite première substance thérapeutiquement active, et entre 2 et 100 mg/kg de poids du patient/jour de ladite seconde substance thérapeutiquement active qui est un antitumoral.

De préférence, dans cette méthode, ladite première substance  
20 thérapeutiquement active est choisie parmi le carvacrol, l'eugénol et le carvéol et ladite seconde substance thérapeutiquement active est la doxorubicine.

L'invention sera mieux comprise et d'autres buts et avantages de celle-ci apparaîtront plus clairement à la lecture de la description  
25 explicative qui suit.

La composition pharmaceutique de l'invention comprend en tant que première substance thérapeutiquement active le thymol, l'eugénol, le carvacrol, le bornéol, le carvéol, l'alpha-ionone, la bêta-ionone et leurs dérivés et isomères ainsi que leurs mélanges éventuels.

30 La première substance thérapeutiquement active doit être pure.

Ces composés ont des propriétés antitumorales bien connues en eux-mêmes.

Le thymol, l'eugénol, le carvacrol, le bornéol et le carvéol, l'alpha-  
35 ionone, la bêta-ionone se trouvent en proportions variées dans différents

extraits de plantes aromatiques, c'est-à-dire qu'ils peuvent être purifiés à partir de ces plantes. Cependant, ils peuvent être tout simplement obtenus par synthèse chimique.

Or, les inventeurs ont maintenant découvert que ces composés  
5 ont un effet de potentialisation sur de nombreuses substances thérapeutiquement actives dont les antitumoraux connus et déjà utilisés en tant que médicaments spécifiques de cette spécialité.

La seconde substance thérapeutiquement active comprise dans la composition pharmaceutique de l'invention est donc un antitumoral, qui  
10 est déjà connu en tant que tel et déjà utilisé en tant que médicament spécifique de cette spécialité et dont l'activité est potentialisée.

Elle pourra également être tout antitumoral qui viendrait à être découvert dans le futur.

Des exemples d'antitumoraux connus et déjà utilisés en tant que  
15 médicaments spécifiques de cette spécialité qui peuvent être utilisés dans la composition pharmaceutique de l'invention, et dont l'effet sera potentialisé par la première substance pure thérapeutiquement active sont les antagonistes des folates, les antimétabolites, les agents alkylants, les sels de platine, l'anthracycline et les agents intercalants, les anti-  
20 topoisomérase et les agents agissant sur le cytosquelette.

En tant qu'antagonistes des folates, on peut citer le méthotrexate et, en tant qu'antimétabolites, on peut citer le 5-fluorouracile, la fluorodeoxyuridine, la cytosine-arabinoside, la 6-mercaptopurine, et la 6-thioguanine.

25 Parmi les agents alkylants utiles dans la composition pharmaceutique de l'invention, on peut citer la méchlororéthamine, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, et le chlorambucil.

On peut également citer les aziridines tels que le thiothépa, la mitomycine C, et l'aziridinybenzoquinone (AZQ), les sulfonates alkylés tels  
30 le busulfan et les nitrosourées telles que la carmustine (BCNU), et la lomustine (CCNU) et la fotémustine.

Les sels de platine utiles dans l'invention sont le cisplatine, et le carboplatine.

35 Les anthracyclines et agents intercalants utiles dans la composition pharmaceutique dans l'invention sont la daunorubicine, la doxorubicine

(ou adriamycine), l'épirubicine, la dactinomycine (ou actinomycine D), la mitoxantrone, et l'amsacrine.

Parmi les anti-topoisomérases que l'on peut avantageusement utiliser dans la composition de l'invention, on peut citer le ténoposide et l'étoposide, l'irinotécan, et le topotécan.

Parmi les agents agissant sur le cytosquelette utiles dans la composition pharmaceutique de l'invention, on peut citer la vincristine, la vinblastine, la vindésine, la vinorelbine, le taxol et le taxotère.

D'autres agents tels que la bléomycine et l'asparaginase peuvent également être avantageusement utilisés dans l'invention en tant que seconde substance thérapeutiquement active et agent antitumoral.

On préfère tout particulièrement la doxorubicine, plus particulièrement en combinaison avec le carvacrol ou le thymol ou le carvéol.

La seconde substance thérapeutiquement active comprise dans la composition pharmaceutique de l'invention est donc un agent antitumoral, qui est déjà connu en tant que tel et dont l'activité est potentialisée par la première substance thérapeutiquement active.

Les agents antitumoraux utiles dans l'invention sont les antagonistes des folates, les antimétabolites, les agents alkylants, les sels de platine, l'anthracycline et les agents intercalants, les anti-topoisomérases et les agents agissant sur le cytosquelette.

En tant qu'antagonistes des folates, on peut citer le méthotrexate et, en tant qu'antimétabolites, on peut citer le 5-fluorouracile, la fluorodeoxyuridine, la cytosine-arabinoside, la 6-mercaptopurine, et la 6-thioguanine.

Parmi les agents alkylants utiles dans la composition pharmaceutique de l'invention, on peut citer la méchlororéthamine, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, et le chlorambucil.

On peut également citer les aziridines tels que le thiothépa, la mitomycine C, et l'aziridinybenzoquinone (AZQ), les sulfonates alkylés tels que le busulfan et les nitrosourées telles que la carmustine (BCNU), et la lomustine (CCNU) et la fotémustine.

Les sels de platine utiles dans l'invention sont le carboplatine.



Les anthracyclines et agents intercalants utiles dans la composition pharmaceutique dans l'invention sont la daunorubicine, la doxorubicine (ou adriamycine), l'épirubicine, la dactinomycine (ou actinomycine D), la mitoxantrone, et l'amsacrine.

5 Ces composés peuvent être utilisés seuls, ou en combinaison l'un avec l'autre. Leurs dérivés, s'ils ont une activité antitumorale, sont également utilisables.

On préfère tout particulièrement la doxorubicine, plus particulièrement en combinaison avec le carvacrol ou le thymol ou le carvéol.

10 Bien entendu, la composition pharmaceutique de l'invention n'est pas limitée à l'utilisation des seuls antitumoraux cités ci-dessus. En effet, étant donné l'effet potentialisateur exercé par la première substance thérapeutiquement active définie dans l'invention, d'autres antitumoraux connus ou à venir pourront également être utilisés avec  
15 succès.

La composition pharmaceutique selon l'invention peut être formulée sous une forme adaptée pour une administration simultanée ou séquentielle desdites au moins première et seconde substances thérapeutiquement actives.

20 La forme galénique de la composition pharmaceutique de l'invention sera adaptée à son utilisation. Par exemple, elle pourra être utilisée sous la forme de solution, de suspension, de cachet ou autres. Les compositions pour administration parentérale sont généralement des solutions ou des suspensions stériles pharmaceutiquement acceptables  
25 qui peuvent éventuellement être préparées extemporanément au moment de l'emploi.

Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses, on peut utiliser des huiles végétales naturelles telles que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques  
30 injectables tels que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution des substances thérapeutiquement actives dans l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple  
35 par ajout d'une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose.

En effet, étant donné la structure chimique des antitumoraux, et d'autre part, vu la structure chimique du carvéol, du carvacrol, du thymol, de l'eugénol, et du bornéol, de l'alpha-ionone, de la bêta-ionone, on pense, mais sans vouloir être lié par cette théorie, que le carvéol, le  
5 carvacrol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, l'alpha-ionone, la bêta-ionone et leurs isomères, dérivés, et mélanges, interagissent avec les antitumoraux, pour former des complexes ayant une structure qui diffuse plus facilement dans les liquides physiologiques de l'organisme et qui diffuse plus facilement dans le cytoplasme des cellules infectées ciblées.

10 Mais, il a été démontré que lorsque les différents éléments de la composition pharmaceutique de l'invention sont mélangés en présence de détergents tels que le Tween ou le Triton ou de dissolvants tels que l'éthanol et le DMSO (diméthyl sulphoxide), les molécules actives de la première et de la seconde substance thérapeutiquement active  
15 s'associent avec les molécules de détergents et de dissolvants et ne forment pas de complexe de potentialisation.

Or on a découvert que le complexe de potentialisation se forme lorsqu'on utilise une suspension aqueuse d'agar, en tant que moyen de dispersion par viscosité.

20 Ainsi, la composition pharmaceutique de la présente invention serait de préférence préparée sans détergent et sans solvant. Par exemple, elle sera mise en suspension aqueuse rendue visqueuse par de l'agar à une concentration non gélifiante, par exemple de 1 à 5 grammes d'agar par litre de suspension.

25 La composition pharmaceutique de l'invention permet de traiter des affections localisées ou généralisées résistantes aux traitements avec des doses plus faibles de chacune des dites première et seconde substances thérapeutiquement actives que les doses nécessaires au traitement des mêmes affections, par l'une ou l'autre de ces mêmes dites  
30 première et seconde substances thérapeutiquement actives seules. En effet, la composition de l'invention permet d'utiliser des doses de ladite première substance thérapeutiquement active, lorsque en combinaison avec ladite seconde substance thérapeutiquement active, environ deux à cinq fois inférieures à celles nécessaires lorsque ladite première  
35 substance thérapeutiquement active est utilisée seule et des doses de

ladite seconde substance thérapeutiquement active, lorsque en combinaison avec ladite première substance thérapeutiquement active, de 2 à 5 fois inférieures à celles nécessaires lorsque ladite seconde substance thérapeutiquement active est utilisée seule.

5 Ceci a pour conséquence d'offrir un traitement qui présente les avantages suivants:

- efficacité contre les affections sensibles avec des doses très faibles,
  - efficacité contre les affections résistantes à un agent thérapeutique,
  - efficacité contre les affections résistantes à plusieurs agents
- 10 thérapeutiques,
- lutte contre les phénomènes de récurrence,
  - lutte contre les phénomènes de sélection résistance,

Dans tous ces cas, il y a une diminution remarquable des risques de toxicité et/ou d'apparition d'effets secondaires indésirables bien connus de l'homme du métier, grâce à la potentialisation qui permet

15 l'administration de doses très faibles.

De plus, il en résulte une diminution du coût de production du traitement étant donné la faible quantité de principes actifs utilisés.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent se

20 présenter sous la forme de liposomes ou sous forme d'association avec des supports tels que les cyclodextrines ou les polyéthyléneglycols.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention représentent un moyen simple et efficace pour lutter contre les problèmes liés aux affections tumorales en général qui sont essentiellement la résistance

25 aux agents thérapeutiques et la toxicité de ceux-ci générée par l'utilisation de fortes doses.

En effet, le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, l'alpha-ionone, la bêta-ionone et leurs dérivés et, mélanges et isomères, sont des molécules simples n'ayant jamais été décrites comme ayant une

30 toxicité quelconque et leur ajout ayant un effet potentialisateur sur la seconde substance thérapeutiquement active permet d'utiliser des doses beaucoup plus faibles de cette seconde substance thérapeutiquement active.

Le procédé de traitement des patients atteints d'une affection

35 tumorale consistera donc, dans une première variante, à administrer à

ces patients la dose déterminée par le médecin de la composition pharmaceutique de l'invention contenant les doses appropriées de ladite au moins une première substance thérapeutiquement active, combinées aux doses appropriées de ladite au moins une seconde substance thérapeutiquement active, c'est-à-dire l'antitumoral approprié.

Dans une seconde variante, le procédé de traitement des patients atteints d'une affection tumorale consistera à administrer à ces patients séquentiellement la dose déterminée par le médecin de ladite au moins une première substance thérapeutiquement active, puis la dose appropriée de ladite au moins une seconde substance thérapeutiquement active, c'est-à-dire l'antitumoral approprié ou l'inverse.

A cet effet, l'invention propose une trousse contenant, au moins un premier récipient contenant une desdites premières substances thérapeutiquement actives, et au moins un second récipient contenant une desdites secondes substances thérapeutiquement actives.

Cette trousse permettra au personnel soignant de préparer à la demande soit un mélange, des doses appropriées, de(s) la première(s) substance thérapeutique voulue(s) et des antitumoraux voulu(s), pour une administration simultanée, soit d'administrer séquentiellement et de façon séparée la dose appropriée de ladite au moins une première substance thérapeutiquement active, puis la dose appropriée de ladite au moins une seconde substance thérapeutiquement active, c'est-à-dire l'antitumoral approprié, ou l'inverse. Cependant, on préférera utiliser un mélange pour utilisation simultanée pour permettre au complexe de potentialisation de se former et d'agir immédiatement dès l'administration au patient.

Pour mieux faire comprendre l'invention, on va maintenant décrire à titre d'exemple purement illustratif et non limitatif un mode de mise en oeuvre.

30

#### EXEMPLE 1 : Traitement de cellules tumorales par la doxorubicine

Des tests *in vitro* ont été menés avec des lignées cellulaires HEP (carcinome de larynx humain), BSR (carcinome rénal d'hamster) et P815 (mastocytome murin) cultivées sur milieu de culture DMEM (Dulbecco's

35

modified eagles medium) supplémenté de 5 % de sérum foetal bovin (Gibco BRL, France), 1% de penicilline-streptomycine-neomycine, 0.2% de bicarbonate de sodium. Ces pourcentages sont des pourcentages en masse par rapport au volume total du milieu.

5 Pour déterminer la concentration capable de provoquer une cytotoxicité de 50 % des cellules tumorales traitées, notée IC<sub>50</sub>, d'une part de la doxorubicine (nom commercial de l'adriamycine) seule, du carvacrol seul, du thymol seul et du carvéol seul, et d'autre part, de compositions selon l'invention contenant différentes concentrations de doxorubicine en  
 10 mélange avec 0,012 % (12 mg/100 ml de solution d'excipient) soit de carvacrol soit de thymol, et 0,016 % (16 mg/100 ml de solution d'excipient) de carvéol.

Dans ces compositions, l'excipient et une solution d'agar.

L'activité cytotoxique a été mesurée par la méthode MTT selon  
 15 Mosmann T, 1983 (Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival : application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods. 1983).

Les IC<sub>50</sub> ont été déterminées. Les résultats obtenus sont regroupés au tableau 1 qui suit dans lequel les IC<sub>50</sub> en µg/ml de chacune desdites  
 20 compositions sont données pour chaque lignée cellulaire.

Tableau 1

Lignée cellulaire	HEP	BSR	P815
Carvacrol	IC <sub>50</sub> = 0, 03	IC <sub>50</sub> = 0, 03	IC <sub>50</sub> = 0, 03
Thymol	IC <sub>50</sub> = 0, 03	IC <sub>50</sub> = 0, 03	IC <sub>50</sub> = 0, 03
Carvéol	IC <sub>50</sub> = 0, 04	IC <sub>50</sub> = 0, 04	IC <sub>50</sub> = 0, 04
Doxorubicine	IC <sub>50</sub> = 20	IC <sub>50</sub> = 25	IC <sub>50</sub> = 15
Doxorubicine + 0,012 % Carvacrol	IC <sub>50</sub> = 6	IC <sub>50</sub> = 5	IC <sub>50</sub> = 5
Doxorubicine + 0,012 % Thymol	IC <sub>50</sub> = 6	IC <sub>50</sub> = 6	IC <sub>50</sub> = 5
Doxorubicine + 0,016 % Carvéol	IC <sub>50</sub> = 8	IC <sub>50</sub> = 8	IC <sub>50</sub> = 6

On voit à partir du tableau 1 que l'IC<sub>50</sub> du carvacrol seul et du thymol seul est de 0,03% (30 mg/100 ml), que celle du carvéol seul est de 0,04 % (40 mg/100 ml de solution d'excipient).

5 Ainsi, dans les compositions de l'invention testées, le carvacrol, le thymol et le carvéol sont à une concentration n'exerçant aucune cytotoxicité vis-à-vis des lignées cellulaires utilisées dans le test.

On voit à partir du tableau 1 que la doxorubicine à une IC<sub>50</sub>, lorsqu'utilisée seule, variant entre 15 et 25 µg/ml selon la lignée cellulaire testée.

10 Les résultats du tableau 1 montrent clairement que la composition selon l'invention permet de diviser par trois la concentration capable de provoquer une cytotoxicité de 50 % des cellules tumorales testées de la doxorubicine.

15 Ainsi, les compositions selon l'invention ont une activité antitumorale remarquable en comparaison de la doxorubicine seule ou au thymol seul ou au carvacrol seul ou au carvéol seul.

De plus, une IC<sub>50</sub> de 8 µg/ml de doxorubicine n'exerce aucune cytotoxicité vis-à-vis des lignées cellulaires utilisées dans le test.

20 Des résultats similaires ont été obtenus avec d'autres familles d'agents antitumoraux connus en utilisant en tant qu'agent potentialisateur l'eugénol, le bornéol et les isomères et dérivés de ceux-ci.

25 Là encore, sans vouloir être liés par la théorie, les inventeurs pensent que la structure chimique des agents antitumoraux et la structure chimique des agents potentialisateurs, les agents potentialisateurs que sont le carvacrol, le thymol, le carvéol et leurs dérivés et analogues interagissent avec les agents antitumoraux pour former des complexes ayant une structure qui se diffusent facilement dans les liquides physiologiques de l'organisme et qui diffusent plus facilement dans le cytoplasme des cellules tumorales ciblées.

30

Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée aux modes de réalisation décrits qui n'ont été donnés qu'à titre purement illustratifs et non limitatifs.

Au contraire, l'invention comprend tous les équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leurs combinaisons si celles-ci sont effectuées suivant son esprit.

## REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend :

- 5 au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugéno1, le bornéol, le carvacrol, l'alpha-ionone, la bêta-ionone, et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et  
- au moins une seconde substance thérapeutiquement active qui est un antitumoral.

10

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la première substance thérapeutique est obtenue par synthèse chimique ou à partir d'un composé naturel.

- 15 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée, en ce que l'agent antitumoral est choisi parmi les antagonistes des folates, les antimétabolites, les agents alkylants, les sels de platine, l'anthracycline et les agents intercalants, les anti-topoisomérases, les agents agissant sur le cytosquelette, la bléomycine,  
20 l'asparaginase, et leurs mélanges.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent antitumoral est choisi parmi le méthotrexate, le 5-fluorouracile, la fluorodeoxyuridine, la cytosine-arabinoside, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine, la méchlororéthamine,  
25 le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, le chlorambucil, le thiothépa, la mitomycine C, l'aziridiny1benzoquinone (AZQ), le busulfan, la carmustine (BCNU), la lomustine (CCNU), la fotémustine, le carboplatine, la daunorubicine, la doxorubicine ou adriamycine, l'épirubicine, la  
30 dactinomycine ou actinomycine D, la mitoxantrone, l'amsacrine, le ténoposide, l'étoposide, l'irinotécan, le topotécan, la vincristine, la vinblastine, la vindésine, la vinorelbine, le taxol, le taxotère, et leurs mélanges.



5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite première substance thérapeutiquement active est le carvacrol et l'agent antitumoral est la doxorubicine.

5

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ladite première substance thérapeutiquement active est le thymol et l'agent antitumoral est la doxorubicine.

10

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ladite première substance thérapeutiquement active est le carvéol et l'agent antitumoral est la doxorubicine.

15

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que lesdites première et seconde substances thérapeutiquement actives sont mises en suspension dans une solution aqueuse d'agar.

20

9. Trousse caractérisée en ce qu'elle contient :

- au moins un premier récipient contenant une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, l'alpha-ionone et la bêta-ionone et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et

25

- au moins un second récipient contenant une seconde substance thérapeutiquement active qui est un antitumoral.

30

10. Méthode de traitement d'une affection due à une tumeur caractérisée en ce qu'on administre à un patient atteint d'une affection due à une tumeur, de manière simultanée ou séquentielle:

- au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, l'alpha-ionone et la bêta-ionone et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et

35

- au moins une seconde substance thérapeutiquement active qui est un antitumoral.