

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①① N° de publication : **3 100 449**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **19 09896**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 31/440 (2019.01), A 61 P 29/00**

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 09.09.19.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 12.03.21 Bulletin 21/10.

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

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *NUVAMID SA Société Anonyme —
CH.*

⑦② Inventeur(s) : BERMOND Guillaume et GARÇON
Laurent.

⑦③ Titulaire(s) : NUVAMID SA Société Anonyme.

⑦④ Mandataire(s) : AUGUST DEBOUZY.

⑤④ Utilisation de NMN pour la prévention et/ou le traitement de la douleur et compositions correspondantes.

⑤⑦ L'invention porte sur le nicotinamide mononucléotide,
un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un
de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour son uti-
lisation dans la prévention et/ou le traitement de la douleur
ainsi que les compositions le comprenant.

FR 3 100 449 - A1



Description

Titre de l'invention : Utilisation de NMN pour la prévention et/ou le traitement de la douleur et compositions correspondantes

Domaine technique

[0001] La présente invention porte sur l'utilisation de nicotinamide mononucléotide (NMN), un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour le traitement et/ou la prévention de la douleur, en particulier la douleur nociceptive. La présente invention porte également sur des compositions comprenant du NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable pour le traitement et/ou la prévention de la douleur.

Technique antérieure

[0002] La douleur peut être à la fois un symptôme et une maladie. La douleur est définie par le comité IASP (pour « International Association for the Study of Pain » en anglais) comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle déplaisante associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion* » (voir la définition au lien suivant selon la mise à jour du 14 décembre 2017:

<https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576#Pain>). La douleur est une information traitée par le système nerveux.

[0003] Le système nerveux des mammifères comme les humains comprend deux parties principales :

[0004] le système nerveux central constitué par l'encéphale, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière. Le rôle du système nerveux central est de recevoir, d'enregistrer et d'interpréter les signaux qui viennent du système nerveux périphérique ; et

[0005] le système nerveux périphérique constitué par les nerfs crâniens et spinaux, rattachés au système nerveux central, et leurs terminaisons. Le rôle du système nerveux périphérique est de (i) transmettre les informations reçues par les récepteurs périphériques de la sensibilité et de la douleur au système nerveux central et (ii) transmettre les ordres émis par le système nerveux central aux muscles notamment.

[0006] La douleur est un phénomène complexe et de ce fait, il existe différentes manière de la catégoriser. On distingue notamment trois grandes catégories de douleurs : la douleur nociceptive, la douleur neuropathique et la douleur centralisée.

[0007] La douleur nociceptive ou périphérique est causée par l'activation des nocicepteurs. Les nocicepteurs sont des récepteurs situés à l'extrémité des fibres nerveuses. Dans le cas de la douleur nociceptive, le système nerveux n'est pas atteint. Différents stimuli peuvent être à l'origine de la douleur nociceptive tels qu'un stimulus mécanique, un

stimulus thermique, un stimulus chimique, une maladie inflammatoire ou une maladie infectieuse. On peut citer à titre d'exemple de douleur nociceptive la douleur due à une brûlure de la peau.

- [0008] La douleur neuropathique est causée par des lésions au niveau des nerfs du système nerveux périphérique. On peut citer à titre d'exemple la douleur neuropathique diabétique.
- [0009] La douleur centralisée est due à une perturbation du traitement de la douleur par le système nerveux central. On peut citer à titre d'exemple la fibromyalgie ou la douleur du membre fantôme.
- [0010] En revanche, la migraine constitue une catégorie de douleur distincte de ces trois catégories et constitue, pour le moment, une catégorie distincte.
- [0011] Il convient en outre de préciser que ces catégories de douleurs ne sont pas exclusives l'une de l'autre et qu'un patient peut ressentir différents types de douleurs simultanément. En effet, en cas de blessure importante, d'un cancer ou d'une maladie infectieuse, la lésion peut s'étendre à la fois aux tissus et aux nerfs présents dans l'organe.
- [0012] La douleur nociceptive répond en général facilement aux traitements antalgiques conventionnels. L'Organisation Mondiale de la Santé classe les antalgiques en trois catégories en fonction de leur puissance d'action. On qualifie d'antalgique une substance permettant de diminuer la douleur.
- [0013] Les substances antalgiques de niveau I sont destinées aux douleurs légères à modérées et comprennent l'aspirine, le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène, l'alminoprofène l'acéclofénac, l'acide méfénamique, l'acide niflumique, l'acide tiaprofénique, le célécoxib, le dexkétoprofène, le diclofénac, l'étodolac, l'étoricoxib, le fénoprofène, le flurbiprofène, l'indométacine, le méloxicam, le nabumétone, le piroxicam, le sulindac et le ténoxiam. Les AINS sont désignés ainsi pour les distinguer des anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes, dérivés du cortisol, l'une des hormones libérées lors de la réaction de stress. On peut citer à titre d'exemple de corticoïde la bétaméthasone, la ciprofloxacine, le cortivazol, la dexaméthasone, la fludrocortisone, le méthylprednisolone, le prednisolone et la triamcinolone.
- [0014] Les substances antalgiques de niveau II sont destinées aux douleurs modérées ou sévères ou aux douleurs insuffisamment soulagées par les antalgiques de niveau I et comprennent la codéine, la dihydrocodéine et le tramadol, seuls ou associés à l'aspirine ou au paracétamol.
- [0015] Les substances antalgiques de niveau III sont destinées aux douleurs intenses rebelles aux autres antalgiques et comprennent la morphine et les autres dérivés de l'opium tels que la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la nalbuphine, l'oxycodone et la

péthidine.

- [0016] Cependant, aucun de ces traitements n'est exempt d'effet secondaire. Par exemple l'utilisation d'AINS peut causer différents effets secondaires tels que des hémorragies, de l'asthme, des troubles rénaux et plus fréquemment des troubles gastriques et des ulcères. Le paracétamol peut engendrer une toxicité hépatique. L'aspirine fluidifie le sang et agresse l'estomac. Les corticoïdes engendrent une prise de poids, un affaiblissement des défenses immunitaires, une fragilisation des os et une cortico-dépendance entraînant une réduction de leur efficacité. La codéine, la dihydrocodéine et le tramadol induisent, parmi les effets secondaires les plus fréquents, des nausées, vomissements, constipation, somnolence et une dépendance. Quant à la morphine et les dérivés de l'opium, ils induisent d'importants effets secondaires et notamment un risque élevé de dépendance physique et psychologique. Par ailleurs, un surdosage en morphine bloque les muscles respiratoires et peut se révéler létal.
- [0017] Enfin, certains patients peuvent développer des allergies aux antalgiques conventionnels.
- [0018] Il existe donc un besoin de développer de nouvelles compositions pour le traitement et/ou la prévention de la douleur qui réduisent les inconvénients des antalgiques de l'art antérieur.

Résumé de l'invention

- [0019] Ces objectifs sont atteints grâce au nicotinamide mononucléotide (NMN) et des compositions le comprenant pour leur utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la douleur.
- [0020] La présente invention a pour objet le nicotinamide mononucléotide (NMN), un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la douleur.
- [0021] Avantagusement, le NMN est utilisé dans une quantité comprise entre 1 mg/kg/jour et 100 mg/kg/jour, de préférence entre 5 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour, de manière davantage préférée entre 10 et 20 mg/kg/jour.
- [0022] Avantagusement, le NMN est administré par voie orale, oculaire, sublinguale, intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, sous-cutanée, transcutanée, vaginale, péridurale, intravésicale, rectale ou inhalation.
- [0023] Avantagusement, le dérivé pharmaceutiquement acceptable du NMN est le dihydro-nicotinamide mononucléotide (NMN-H).
- [0024] De préférence, le NMN est administré par voie orale.
- [0025] Avantagusement, le NMN est utilisé dans le traitement et/ou la prévention de la douleur chez des mammifères, de préférence des humains.
- [0026] Avantagusement, la douleur est une douleur nociceptive.

- [0027] Avantageusement, le NMN est utilisé pour réduire l'allodynie.
- [0028] Avantageusement, le NMN est utilisé pour réduire l'hyperalgésie.
- [0029] Avantageusement, la douleur est une douleur viscérale.
- [0030] Avantageusement, la douleur est une douleur de l'appareil urogénital.
- [0031] Avantageusement, la douleur est une douleur causée par une infection urinaire.
- [0032] Avantageusement, le NMN est utilisé en combinaison avec au moins un autre agent thérapeutique.
- [0033] Avantageusement, l'au moins un agent thérapeutique supplémentaire est choisi parmi les antibiotiques, les antifongiques, les antiviraux et leurs combinaisons.
- [0034] Avantageusement, l'au moins un agent thérapeutique est un antalgique.
- [0035] Avantageusement, l'antalgique est choisi parmi le paracétamol, l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les dérivés de la cortisone et leurs combinaisons.
- [0036] Avantageusement, l'anti-inflammatoire non stéroïdien est choisi parmi l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène, l'alminoprofène l'acéclofénac, l'acide ménéamique, l'acide niflumique, l'acide tiaprofénique, le célécoxib, le dexkétoprofène, le diclofénac, l'étodolac, l'étoricoxib, le fénoprofène, le flurbiprofène, l'indométacine, le méloxicam, le nabumétone, le piroxicam, le sulindac, le ténoxycam et leurs combinaisons.
- [0037] Avantageusement, le dérivé de la cortisone est choisi parmi la bétaméthasone, la ciprofloxacine, le cortivazol, la dexaméthasone, la fludrocortisone, le méthylprednisolone, le prednisolone et la triamcinolone et leurs combinaisons.
- [0038] Avantageusement, l'antalgique est choisi parmi la codéine, la dihydrocodéine, le tramadol et leurs combinaisons.
- [0039] Avantageusement, l'antalgique est choisi parmi la morphine, la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la nalbuphine, l'oxycodone, la péthidine et leurs combinaisons.
- [0040] La présente invention porte également sur une composition comprenant du nicotinamide mononucléotide, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la douleur tel qu'exposé ci-dessus.
- [0041] Avantageusement, la composition selon l'invention se présente sous la forme d'un comprimé, d'une gélule, d'un sachet, d'un granulé, d'une capsule molle, d'une pastille, d'un lyophilisat, d'une suspension, d'un gel, d'un sirop, d'une solution, d'une émulsion eau/huile, d'une émulsion huile/eau, d'une huile, d'une crème, d'un lait, d'une pulvérisation, d'une pommade, d'une ampoule, d'un suppositoire, d'un collyre, d'une ovule vaginale, d'une capsule vaginale, d'un liquide pour inhalation, d'un inhalateur à poudre sèche, d'un inhalateur pressurisé à valve doseuse.

[0042] De préférence, la composition selon l'invention se présente sous la forme d'une gélule gastro-résistante ou d'un comprimé sublingual.

[0043] Avantageusement, la composition selon l'invention est une composition pharmaceutique.

[0044] Avantageusement, la composition selon l'invention est un complément alimentaire.

[0045] La présente invention porte également sur une composition comprenant du nicotinamide mononucléotide, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable et au moins un agent thérapeutique supplémentaire pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la douleur tel qu'exposé ci-dessus.

Description des modes de réalisation

[0046] La présente invention a pour objet le nicotinamide mononucléotide (NMN), un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la douleur.

[0047] La présente invention a également pour objet une composition comprenant le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la douleur.

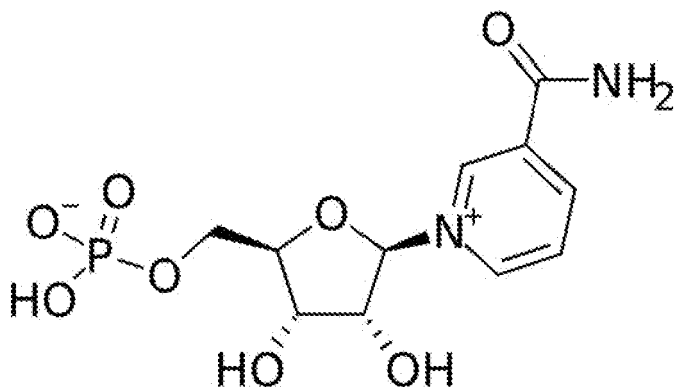
[0048] Le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) est une coenzyme présente dans toutes les cellules vivantes. Le NAD existe dans la cellule soit sous sa forme oxydée NAD⁺, soit sous sa forme réduite NADH. Le rôle de NAD est celui d'un transporteur d'électrons intervenant dans les réactions d'oxydoréduction du métabolisme. Le NAD intervient en outre dans de nombreux processus cellulaires tels que la ribosylation de l'ADP dans le cadre de modifications post-traductionnelles des protéines.

[0049] Le NAD peut être synthétisé de novo par la cellule à partir d'acides aminés comme le tryptophane ou l'aspartate. Cependant, cette synthèse est marginale car la principale voie de synthèse de NAD est la voie de sauvetage par laquelle la cellule, et principalement le noyau cellulaire, recycle des composés pour reformer le NAD à partir de précurseurs. Les précurseurs du NAD comprennent la niacine, le nicotinamide riboside, le nicotinamide mononucléotide et le nicotinamide.

[0050] Le NMN est un des composés permettant la synthèse de NAD par la voie de sauvetage et a pour formule :

[0051]

[Chem.1]



[0052] Les inventeurs ont en effet démontré que l'utilisation du NMN et de la composition selon l'invention permettait d'obtenir un effet sur la douleur comparable aux médicaments couramment utilisés pour traiter la douleur. Plus exactement, l'utilisation du NMN et de la composition selon l'invention conformément à l'invention permet de prévenir la douleur car elle permet de réduire l'intensité de la douleur développée en réponse à un stimulus douloureux. L'utilisation de NMN et de la composition selon l'invention est également efficace pour traiter une douleur déjà présente.

[0053] De plus, l'utilisation de NMN, molécule naturellement présente dans le corps, présente de nombreux avantages. Notamment, le NMN et la composition selon l'invention sont bien tolérés par les patients. L'utilisation de NMN et de la composition selon l'invention n'induit en effet aucune allergie chez les patients. De plus, l'utilisation de NMN et de la composition selon l'invention ne provoque pas les effets secondaires fréquemment rencontrés avec les antalgiques conventionnels tels que, par exemple, les ulcères, la toxicité hépatique, la fluidification du sang, la somnolence, les nausées et vomissements.

[0054] Le NMN n'induit en outre aucun phénomène de dépendance physique ou psychologique, contrairement aux antalgiques comprenant de la morphine ou les dérivés de l'opium. L'utilisation de NMN et de la composition selon l'invention pour prévenir et/ou traiter la douleur est donc sûre pour les patients.

[0055] Le NMN et la composition selon l'invention peuvent donc être utilisés chez l'enfant et l'adulte. Le NMN est en effet bien toléré par les enfants. Dans le contexte de l'invention, on considère qu'un patient est un enfant lorsque son âge est inférieur à 16 ans et qu'il est un adulte à partir de 16 ans.

[0056] Dans le contexte de l'invention, un sel ou un excipient « pharmaceutiquement acceptable » désigne tout sel ou tout excipient autorisé par la Pharmacopée européenne (notée « Ph. Eur. ») et la pharmacopée américaine (désignée par « United States Pharmacopeia (USP) » en anglais).

[0057] De tels sels sont non toxiques ou légèrement toxiques et sont obtenus à partir de base

ou d'acide organiques ou non organiques des précurseurs de NAD. A titre d'exemple de sels, on peut citer les chlorures, les bromures, les fluorures, les iodures, les sulfates, de sodium, de potassium, de magnésium, de formate, d'acétate, de propionate, de butyrate, de glutamate, d'aspartate, d'ascorbate, de benzoate, de carbonate, de citrate, de carbamate, de gluconate, de lactate, de methyl bromure, de methyl sulfate, de nitrate, de phosphate, de diphosphate, de succinate, de sulfonate, de trifluoromethane-sulfonate, de trichloromethanesulfonate, de tribromomethanesulfonate, et de trifluoroacetate. De préférence, le sel est un chlorure.

- [0058] Dans un mode de réalisation préféré, le NMN se trouve sous la forme d'un zwitterion. On entend par « zwitterion » une espèce chimique moléculaire possédant des charges électriques de signe opposé et situées, en général, sur des atomes non adjacents de la molécule.
- [0059] Les dérivés pharmaceutiquement acceptables du NMN convenant pour la mise en œuvre de l'invention sont notamment divulgués par la demande internationale WO 2017/024255A1. De préférence, le dérivé du NMN est le dihydronicotinamide mono-nucléotide (NMN-H).
- [0060] L'excipient pharmaceutiquement acceptable peut être choisi parmi un agent de charge, un lubrifiant, un arôme, un colorant, un émulsifiant, un agent de compression, un diluant, un conservateur, un gélifiant, un plastifiant, un tensioactif ou leurs combinaisons. L'homme de l'art sait quel excipient choisir en fonction de la forme galénique qu'il aura choisie.
- [0061] Dans le contexte de la présente invention, un « excipient » désigne toute substance autre que le NMN dans la composition et n'ayant pas d'effet thérapeutique. L'excipient n'interagit pas sur le plan chimique avec le NMN ou tout autre agent thérapeutique supplémentaire.
- [0062] Le NMN et la composition selon l'invention peuvent être administrés à une quantité thérapeutiquement efficace. Dans le contexte de l'invention, une quantité thérapeutiquement efficace signifie que la composition est administrée à un patient en quantité suffisante pour obtenir l'effet thérapeutique désiré, en l'occurrence réduire la sensation de douleur.
- [0063] Dans un mode de réalisation, le NMN est utilisé dans une quantité comprise entre 1 mg/kg/jour et 100 mg/kg/jour, de préférence entre 5 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour, de manière davantage préférée entre 10 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour. L'homme du métier peut adapter la dose de NMN à administrer en fonction de l'âge et du poids du patient, et de l'intensité de la douleur à traiter.
- [0064] Différentes échelles existent pour évaluer la douleur, en fonction de l'âge du patient et de son état cognitif, et sont bien connues de l'homme de l'art. Il existe des échelles pour :

- [0065] l'auto-évaluation par le patient, adulte ou enfant à partir de 4-6 ans (âge scolaire), capables de communiquer de l'intensité ou des caractéristiques de la douleur ;
- [0066] l'hétéro-évaluation, c'est-à-dire l'évaluation par les soignants, de la douleur des adultes non communiquant (personnes âgées, patients de réanimation, poly-handicapés...) ou d'un enfant de moins de 4 ans.
- [0067] Les échelles d'autoévaluation de la douleur chez l'enfant comprennent notamment l'échelle visuelle analogique verticale (EVA), l'échelle numérique (EN), la planche des visages, l'échelle des jetons et le schéma corporel sur lequel l'enfant situe sa douleur.
- [0068] Les échelles d'hétéroévaluation de la douleur aiguë chez l'enfant comprennent notamment le système de codage du visage du nouveau-né (ou NFCS pour « Néonatal Facial coding system » en anglais), l'échelle de la douleur aiguë du nouveau-né, l'échelle basée sur l'observation du visage-jambe-activité-cri-consolabilité (ou FLACC pour « Face Legs Activity Cry Consolability » en anglais), l'échelle du confort (ou « Comfort Behavior » en anglais), l'échelle de la douleur de l'enfant prématuré (ou PIPP pour « Premature Infant Pain Profile » en anglais), l'échelle d'évaluation de la douleur aiguë de l'enfant en ambulatoire (ou CHEOPS pour « Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale »), l'échelle Envendol. Les échelles d'hétéroévaluation de la douleur chronique chez l'enfant comprennent notamment l'échelle de la douleur et d'inconfort du nouveau-né (EDIN), l'échelle de la douleur objective (ou « Objective Pain Scale » en anglais), Amiel-Tison inversée, l'échelle de la douleur enfant Gustave-Roussy (DEGR), l'échelle de l'hétéro-évaluation de la douleur de l'enfant (HEDEN) et le questionnaire de la douleur de Saint-Antoine (QDSA).
- [0069] Les échelles d'autoévaluation chez l'adulte comprennent l'échelle visuelle analogique verticale, l'échelle numérique et l'échelle verbale simple. Les échelles d'hétéroévaluation chez l'adulte comprennent le test algoplus, le test doloplus et l'évaluation comportementale chez la personne âgée (ECPA). Enfin, il existe un test spécifique pour l'évaluation de la douleur neuropathique : le test DN4.
- [0070] Le NMN et la composition selon l'invention peuvent être administrés une fois par jour ou plusieurs fois par jour. Notamment, le NMN et la composition selon l'invention peuvent être administrés entre 1 et 12 fois par jour, de préférence entre 3 et 10 fois par jour, de manière davantage préférée entre 5 et 8 fois par jour.
- [0071] La dose administrée et la fréquence d'administration dépendent notamment de l'intensité de la douleur ressentie par le patient.

Utilisation

- [0072] Selon la présente invention, le NMN et la composition selon l'invention sont utilisés pour prévenir et/ou traiter la douleur. Dans un mode de réalisation, la douleur est une douleur nociceptive.
- [0073] Le NMN et la composition selon l'invention sont notamment utilisés pour réduire la

sensibilité à la douleur. Dans un mode de réalisation, le NMN et les compositions le comprenant conformément à l'invention sont utilisés pour réduire l'allodynie. Dans le contexte de l'invention, l'allodynie est une douleur ressentie en réponse à un stimulus qui normalement ne provoque pas de douleur. En d'autres termes, en situation d'allodynie, le seuil de tolérance à la douleur du patient est réduit. L'utilisation de NMN et de compositions le comprenant selon l'invention permet donc de rétablir un seuil de tolérance normal à la douleur du patient et de supprimer, ou à tout le moins de réduire, le phénomène d'allodynie. Différentes techniques bien connues de l'homme du métier sont utilisées pour évaluer l'allodynie chez l'humain. L'allodynie chez l'homme peut par exemple être mesurée par stimulation avec différents filaments (principe du test de von Frey) soit sur une plaie (surface post-opératoire), soit après injection intradermique de capsaïcine, soit après chauffage de la peau. L'allodynie peut également être mesurée en utilisant des questionnaires dans lesquels le patient indique le score de sa douleur après, par exemple, immersion de sa main dans la glace, ou après chauffage pendant un temps donné à une température donnée d'une zone ou encore après application d'une pression définie à différents endroits (bras, genou, périnée, anus...). On peut également stimuler une zone avec des stimuli connus comme étant non-douloureux et évaluer quelle est la douleur ressentie par le patient à l'aide de questionnaires.

- [0074] Dans un mode de réalisation, le NMN et la composition selon l'invention sont utilisés pour réduire l'hyperalgésie. Dans le contexte de l'invention, l'hyperalgésie se définit comme une douleur exacerbée en réponse à un stimulus douloureux.
- [0075] Dans un mode de réalisation, la douleur est une douleur viscérale. Dans le contexte de l'invention, la douleur viscérale résulte de l'activation des nocicepteurs des organes thoraciques, abdominaux et pelviens. De telles douleurs peuvent comprendre notamment la sensation de distension, de coupures, de brûlures, et leurs combinaisons. La distension désigne tout symptôme tel que l'étirement, le spasme, la traction, la compression et la torsion. La douleur viscérale peut être causée notamment par une traction soudaine sur le mésentère, l'étirement d'une séreuse, la compression d'un viscère causant secondairement une distension, la distension d'un organe creux comme l'estomac ou l'intestin. Sur le plan clinique, la douleur viscérale peut être causée par une inflammation, une infection, une perturbation des processus mécaniques normaux tel un trouble de la mobilité gastro-intestinale, une tumeur et une ischémie.
- [0076] Dans un mode de réalisation, la douleur viscérale est une douleur ressentie au niveau de l'appareil urogénital féminin ou masculin. L'appareil urogénital comprend les reins, les uretères, la vessie, l'urètre, l'appareil génital féminin, l'appareil génital masculin, les ovaires, les testicules.
- [0077] Une telle douleur peut notamment être une cystite interstitielle. La cystite inter-

stittielle ou syndrome de la vessie douloureuse est une maladie inflammatoire de la vessie qui se caractérise par des envies anormales d'uriner (envies pressantes et/ou fréquentes) et par des douleurs importantes dans le bas ventre et la vessie, au niveau de l'urètre (canal transportant l'urine de la vessie vers l'extérieur) ou au niveau du vagin chez les femmes, parfois accompagnées d'une difficulté à uriner. La sévérité des symptômes est variable d'une personne à l'autre. La douleur peut également être due à une inflammation des voies urogénitales sans origine bactérienne, fongique ou virale. Par exemple, la douleur peut être causée par une cystite non microbienne.

[0078] Dans un mode de réalisation, la douleur viscérale est une douleur causée par une infection urinaire. L'infection urinaire peut être causée par une infection bactérienne, fongique, virale ou leurs combinaisons. L'infection urinaire peut toucher plusieurs organes de l'appareil uro-génital tels que les reins, les uretères, la vessie, l'urètre et la prostate. Elle se manifeste souvent par une douleur accompagnée ou non d'une sensation de brûlure lors de la miction. L'infection urinaire peut être une cystite, une urétrite, une pyélonéphrite, une prostatite ou leurs combinaisons.

[0079] La cystite est la forme d'infection urinaire la plus courante. Il s'agit d'une inflammation de la vessie. La cystite peut être provoquée par la prolifération de bactéries intestinales telles qu'*Escherichia coli*, qui sont nombreuses aux environs de l'anus. Chez la femme, les bactéries passent de la région anale à la vessie via le méat urinaire, et causent une inflammation locale. Chez les hommes, les cystites sont souvent provoquées par une infection bactérienne telle qu'une infection aux chlamydia ou aux gonocoques. La cystite peut parfois être causée par une contamination par un champignon comme *Candida albicans*.

[0080] L'urétrite désigne une inflammation de l'urètre, c'est-à-dire le conduit reliant la vessie au méat urinaire. La prostate étant située près de l'urètre masculin, l'inflammation peut également toucher la prostate, ce qui correspond à une prostatite.

[0081] La pyélonéphrite désigne l'inflammation du bassinet du rein, c'est-à-dire la cavité collectant les urines dans le rein. Elle est souvent causée par une infection bactérienne, et notamment par une cystite mal soignée. En ce cas, les bactéries remontent le long de l'uretère pour contaminer le rein.

[0082] Dans un mode de réalisation préféré, le NMN et la composition selon l'invention sont utilisées pour traiter ou prévenir la douleur causée par une cystite. Ainsi, le NMN et la composition selon l'invention permettent de traiter la douleur causée par les infections urinaires.

Mode d'administration et forme galénique

[0083] Le NMN et la composition selon l'invention sont administrés par voie orale, oculaire, inhalation, sublinguale, intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, sous-cutanée, transcutanée, vaginale, péridurale, intravésicale ou rectale. De préférence, le NMN et

la composition selon l'invention sont administrés par voie orale.

- [0084] La composition selon l'invention peut se présenter sous la forme d'un comprimé, d'une gélule, d'un sachet, d'un granulé, d'une capsule molle, d'un lyophilisat, d'une pastille, d'une suspension, d'un gel, d'un sirop, d'une solution, d'une émulsion eau/huile, d'une émulsion huile/eau, d'une huile, d'une crème, d'un lait d'une pulvérisation, d'une pommade, une ampoule, un suppositoire, un collyre, une ovule vaginale, d'une capsule vaginale, un liquide pour inhalation, d'un inhalateur à poudre sèche, d'un inhalateur pressurisé à valve doseuse. De préférence, la composition selon l'invention se présente sous la forme d'une gélule gastrorésistante ou d'un comprimé sublingual.
- [0085] On entend par « gastro-résistante » une forme galénique qui ne se dissout pas dans l'estomac. De telles formes galéniques sont à libération différée c'est-à-dire qu'elles présentent un enrobage ou une composition d'enrobage résistant au pH acide de l'estomac ($\text{pH} < 2$) pour se dissoudre dans l'intestin. Le caractère gastrorésistant est déterminé en suivant le test établi par la Pharmacopée européenne. Brièvement, le caractère gastrorésistant d'une gélule est mesuré dans de l'acide chlorhydrique 0,1 M à 37°C comme milieu de désagrégation dans un appareil à désagrégation. Ce milieu mime les conditions physicochimiques de l'estomac. Les gélules sont incubées dans ce milieu pendant 1h. La gélule ne doit présenter ni signe de désagrégation, ni fissure pouvant entraîner une perte de contenu. La gélule est ensuite incubée pendant 1h dans une solution de tampon phosphate de pH 6,8 à 37°C, cette solution mimant les conditions du milieu intestinal conformément aux recommandations de la pharmacopée européenne. La gélule doit être totalement désagrégée en moins d'une heure.
- [0086] On entend par « comprimé sublingual » une forme galénique se plaçant sous la langue afin que le principe actif soit absorbé par la muqueuse sublinguale, et notamment par les veine et artère ranines.
- [0087] La forme galénique de la composition selon l'invention peut également être à libération immédiate : une telle forme galénique permet une absorption rapide du précurseur de NAD et ainsi un délai d'action réduit. Les formes galéniques à libération immédiate sont notamment les comprimés dispersibles, orodispersibles, effervescents et les lyophilisats oraux.
- [0088] La forme galénique de la composition selon l'invention peut également être à libération retardée. La dissolution et l'absorption du précurseur de NAD s'effectuent au niveau intestinal, ce qui limite l'irritation gastrique ou la dégradation des principes actifs fragiles à pH acide. Il s'agit majoritairement de formes gastrorésistantes, c'est-à-dire que les comprimés ou granulés sont recouverts d'un film polymérique, insoluble en milieu acide mais perméable à l'eau en milieu alcalin ou de type lipidique

dégradé par les lipases intestinales.

[0089] La forme galénique de la composition selon l'invention peut également être à libération prolongée et séquentielle. Les formes à libération séquentielle (libération à intervalle de temps précis) et prolongée (libération continue du principe actif jusqu'à épuisement) favorisent l'étalement de la libération du principe actif dans le temps afin de maintenir une concentration plasmatique efficace plus longtemps dans l'organisme du patient. De telles formes galéniques permettent d'obtenir un soulagement de la douleur du patient pendant un laps de temps plus long, et d'espacer les prises de médicament.

[0090] Le mode d'administration et la forme galénique sont déterminés par l'homme du métier en fonction de la localisation anatomique de la douleur à traiter et du patient.

Combinaisons thérapeutiques

[0091] Avantagement, le NMN et la composition selon l'invention sont utilisés en combinaison avec au moins un agent thérapeutique supplémentaire. Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend le NMN ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un excipient pharmaceutiquement acceptable et au moins un agent thérapeutique supplémentaire.

[0092] Avantagement, l'au moins un agent thérapeutique supplémentaire est choisi parmi les antibiotiques, les antifongiques, les antiviraux et leurs combinaisons. Ainsi, l'utilisation de NMN ou de la composition selon l'invention permet de réduire la douleur nociceptive liée à une infection bactérienne, fongique, virale ou leurs combinaisons. Par exemple, le NMN ou la composition selon l'invention peut être utilisé en combinaison avec un antibiotique. De telles combinaisons peuvent trouver leur utilité pour des applications topiques, par exemples pour des pastilles pour la gorge permettant d'une part de réduire la charge microbienne en cas d'angine bactérienne et de soulager la douleur liée à l'inflammation locale. Le NMN ou la composition selon l'invention peuvent également être utilisés en combinaison avec un antifongique. De telles combinaisons peuvent par exemple trouver leur utilité pour traiter ou prévenir des mycoses urinaires, vaginales, cutanées etc.

[0093] Dans un mode de réalisation, l'antibiotique peut être choisi parmi les beta-lactamines, les cyclines, les macrolides, les macrolides apparentés, les quinolones, les fluoroquinolones, les quinoléines, les aminosides, les acides fusidiques, les lincosamides, les phénicolés, les polymyxines, les sulfamides associés ou non au triméthoprime, les antilépreux, la fosfomycine, la mupirocine le nitrofurantoïne, les nitrofuranes, les nitro-imidazoles, les oxazolidinones, les glycopeptides, les lipopeptides, les polymyxines et les antituberculeux.

[0094] Dans un mode de réalisation, l'antifongique peut être choisi parmi l'amphotéricine B, la flucytosine, les dérivés azolés, la terbinafine, le sulfure de sélénium, le tri-

chlocarban, la nystatine, la griséofulvine, l'amorolfine, l'acide salicylique, la ciclopiroxolamine, l'amorolfine, le tolfanate et leurs combinaisons.

- [0095] Les dérivés azolés antifongiques peuvent notamment être choisis parmi le bifonazole, le clotrimazole, l'éconazole, le fenticonazole, le fluconazole, l'isoconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le miconazole, l'omoconazole, l'oxiconazole, le sertaconazole, le sulconazole, le tioconazole, le voriconazole et leurs combinaisons.
- [0096] Les antiviraux peuvent notamment être choisis parmi les antagonistes du récepteur CCR5, les antiviraux systémiques, les dérivés de l'acide phosphorique, les inhibiteurs d'intégrase, les inhibiteurs de fusion, les inhibiteurs de la neuraminidase, les inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosides, les inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléoside, les inhibiteurs de protéase, les nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus et leurs combinaisons.
- [0097] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend en outre au moins un antalgique. L'antalgique peut appartenir au niveau I, au niveau II, au niveau III selon la classification de l'OMS ou leurs combinaisons.
- [0098] Dans un mode de réalisation, l'antalgique de niveau I est choisi parmi le paracétamol, l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les dérivés de la cortisone et leurs combinaisons.
- [0099] L'anti-inflammatoire non stéroïdien peut être choisi parmi l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène, l'alminoprofène l'acéclofénac, l'acide ménéamique, l'acide niflumique, l'acide tiaprofénique, le célécoxib, le dexkétoprofène, le diclofénac, l'étodolac, l'étoricoxib, le fénoprofène, le flurbiprofène, l'indométacine, le méloxicam, le nabumétone, le piroxicam, le sulindac, le ténoxycam et leurs combinaisons.
- [0100] Le dérivé de la cortisone peut être choisi parmi la bétaméthasone, la ciprofloxacine, le cortivazol, la dexaméthasone, la fludrocortisone, le méthylprednisolone, le prednisolone et la triamcinolone
- [0101] L'antalgique de niveau II peut être choisi parmi la codéine, la dihydrocodéine, le tramadol et leurs combinaisons.
- [0102] L'antalgique de niveau III peut être est choisi parmi la morphine, la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la nalbuphine, l'oxycodone, la péthidine et leurs combinaisons.
- [0103] Dans le contexte de la présente invention, un « excipient » désigne toute substance autre que le NMN dans la composition et n'ayant pas d'effet thérapeutique. L'excipient n'interagit pas sur le plan chimique avec le NMN ou tout autre agent thérapeutique supplémentaire.
- [0104] L'excipient peut être choisi parmi un agent de charge, un lubrifiant, un arôme, un colorant, un émulsifiant, un agent de compression, un diluant, un conservateur, un gélifiant, un plastifiant, un tensioactif ou leurs combinaisons. L'homme de l'art sait

quel excipient choisir en fonction de la forme galénique qu'il aura choisie.

[0105] La composition selon l'invention peut être une composition pharmaceutique. En cas, l'excipient est un excipient pharmaceutiquement acceptable tel que défini ci-dessus.

[0106] La composition selon l'invention peut également être un complément alimentaire.

Brève description des dessins

[0107] [fig.1] est un graphique montrant le score nociceptif et le seuil nociceptif induit par l'administration de cyclophosphamide chez des rats par rapport aux animaux traités par le véhicule.

[0108] [fig.2] est un graphique montrant l'évolution du score nociceptif et du seuil nociceptif chez les rats, 2h et 4h après l'administration de cyclophosphamide par rapport au véhicule.

[0109] [fig.3] montre le seuil nociceptif chez les animaux traités par la cyclophosphamide auxquels a été administré le véhicule, le NMN ou l'ibuprofène à T0, T=2h ou T=4h après l'administration de cyclophosphamide.

[0110] [fig.4] montre le score nociceptif chez les animaux traités par la cyclophosphamide auxquels a été administré le véhicule, le NMN ou l'ibuprofène à T0, T=2h ou T=4h après l'administration de cyclophosphamide.

EXEMPLE

[0111] Dans la suite de la présente description, les exemples sont fournis à titre illustratif de la présente invention et ne visent en aucun cas à en limiter la portée.

[0112] L'efficacité de l'utilisation de NMN selon l'invention a été évaluée chez des rats en dans un modèle de douleur nociceptive. Plus précisément, le modèle utilisé est un modèle de douleur viscérale. L'administration de cyclophosphamide (CYP) permet de simuler une cystite chez le rat.

[0113] Le contrôle positif est l'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien fréquemment prescrit pour soulager les douleurs nociceptives. Le contrôle négatif est le véhicule de la NMN et de l'ibuprofène, c'est-à-dire de l'eau distillée.

[0114] Pour cette étude, des rats femelles Sprague-Dawley âgées de 7 semaines ont été réparties en trois groupes, chaque groupe comprenant 6 rats :

[0115] un groupe contrôle recevant 5 ml d'eau distillée (véhicule) ;

[0116] un groupe traité avec du NMN à 500 mg/kg ; et

[0117] un groupe traité avec de l'ibuprofène à 300 mg/kg.

[0118] Le NMN se trouve sous forme de zwitterion.

[0119] Après 24h d'adaptation, un test pour mesurer le seuil de tolérance à la douleur de chaque animal a été effectué avec des filaments de von Frey avant le début de l'étude. Cette mesure avant toute exposition à un stimulus douloureux permet d'obtenir le seuil

de tolérance à la douleur de base chez les animaux et sert de contrôle négatif.

- [0120] Les filaments de von Frey sont un dispositif permettant de mesurer la sensibilité de la peau au toucher. L'utilisation des filaments de von Frey permet de tester l'allodynie et l'hyperalgésie chez les rongeurs. Brièvement, chaque filament correspond à une force donnée. Les filaments sont appliqués dans l'ordre de force croissant sur la peau de l'animal. Les rongeurs ont en effet pour réflexe de se retirer lorsqu'un contact non attendu se produit. Le retrait en réponse à une force exercée sur celle-ci est indicatif du seuil de tolérance à la douleur de l'animal. L'utilisation des filaments de von Frey est couramment utilisée pour la mesure de la douleur chez les rongeurs (Deuis JR, Dvorakova LS and Vetter I (2017) Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front. Mol. Neurosci.* 10:284.).
- [0121] Dans la présente étude, huit filaments de force croissante de 1g, 2g, 4g, 6g, 8g, 10g, 15g et 26g ont été utilisés et appliqués trois fois chacun sur l'abdomen de l'animal, près de la vessie. La réponse de l'animal a été évaluée comme suit :
- [0122] score 0 : absence de réponse
- [0123] score 1 : rétractation de l'abdomen
- [0124] score 2 : piétinement ou changement de position de l'animal
- [0125] score 3 : tressaillement ou rondeur de l'abdomen ou léchage de la zone stimulée par le filament de von Frey.
- [0126] Pour chaque rat, les résultats sont exprimés comme suit:
- [0127] seuil nociceptif : première force à laquelle une réponse de l'animal est observée (score de réponse supérieur ou égal à 1). Cela indique le seuil de tolérance à la douleur le plus bas pour mesurer l'allodynie ;
- [0128] score nociceptif : pourcentage de la réponse maximale pour chaque filament. Cela indique la réponse à la douleur globale.
- [0129] Les animaux de chacun des groupes reçoivent soit le véhicule, soit le NMN à 500 mg/kg, soit l'ibuprofène à 300 mg/kg par voie orale. Après administration des composés à tester (véhicule, NMN ou ibuprofène), la cyclophosphamide est injectée par voie intrapéritonéale chez chaque rat. La cyclophosphamide induit une forte inflammation au niveau de la vessie et simule une douleur induite par une infection urinaire comme la cystite.
- [0130] Le test avec les filaments de von Frey est réitéré à 2h puis à 4h après injection de la cyclophosphamide pour mesurer la réponse à la douleur des animaux.
- [0131] Les résultats ont été analysés par un test ANOVA à un facteur complété par un test de Dunnett ou par une analyse ANOVA à deux facteurs. Concernant la significativité statistique, * signifie que $p < 0.05$, ** signifie que $p < 0.01$ et *** signifie que $p < 0.001$, en comparaison avec le groupe traité par le véhicule.
- [0132] Comme on peut le voir sur la figure 1A, l'administration de cyclophosphamide

déclenche une réponse des rats dès l'application du premier filament de 1g tandis que la réponse des animaux avant exposition montre que les animaux ne présentent aucune réponse à la douleur jusqu'à 10 g avant administration de la cyclophosphamide : l'injection de cyclophosphamide abaisse donc le seuil d'allodynie. Ce résultat est corroboré par la figure 1B qui montre que l'administration de cyclophosphamide réduit le seuil de tolérance à la douleur de 10g à 3g. En d'autres termes, le seuil d'allodynie est considérablement réduit par l'injection de cyclophosphamide chez les rats. Les animaux traités par la cyclophosphamide sont donc plus sensibles à la douleur.

[0133] Les figures 2A et 2B montrent que la réduction du seuil d'allodynie se poursuit, les animaux montrant encore moins de tolérance à la douleur 4h après l'injection de cyclophosphamide par rapport à 2h après injection.

[0134] La figure 1A montre en outre qu'à force égale, les animaux ressentent davantage de douleur : l'injection de cyclophosphamide déclenche donc une hyperalgésie. La figure 2B montre que cet effet se poursuit avec le temps, les scores de douleur mesurés après 4h chez les rats traités étant plus élevés que la mesure effectuée 2h après l'injection.

[0135] L'injection de cyclophosphamide induit donc d'une part une réduction de l'allodynie et une augmentation de l'hyperalgésie chez les animaux traités, les effets étant plus accentués avec le temps.

[0136] Les figures 3 et 4 montrent les effets de l'administration de NMN et d'ibuprofène sur les seuils et les scores de douleurs chez les rats traités par la cyclophosphamide.

[0137] Comme le montrent les figures 3A, 3B et 3C, l'administration de NMN permet d'augmenter le seuil de réponse à la douleur nociceptive de manière significative, à T₀, T=2h après injection et T=4h après injection. De manière attendue, l'ibuprofène permet également d'augmenter de manière significative le seuil de tolérance à la douleur chez les rats traités par la cyclophosphamide à T₀, T=2h après injection et T=4h après injection. Ces résultats montrent que l'administration de NMN permet de réduire l'allodynie.

[0138] Comme le montrent la figure 4A, le NMN, l'ibuprofène et le véhicule montrent des courbes de scores nociceptives similaires à T₀, au moment de l'injection de cyclophosphamide. Ceci démontre que les animaux ne développent pas de douleur en réponse à l'administration de NMN ou d'ibuprofène. En revanche, les figures 4B et 4C montrent que l'administration de NMN permet de réduire le score nociceptif 2h et 4h après l'administration de cyclophosphamide, de même que l'ibuprofène.

[0139] L'administration de NMN et de composition le comprenant permet donc de réduire l'allodynie et l'hyperalgésie de manière significative, et de manière similaire à l'ibuprofène.

[0140] Les inventeurs ont donc démontré que l'utilisation de NMN et de composition le comprenant conformément à l'invention, permettait de réduire la douleur nociceptive,

et plus particulièrement la douleur viscérale induite par la cystite.

[0141] L'utilisation de NMN et de composition le comprenant conformément à l'invention permet donc de traiter et prévenir la douleur, en particulier la douleur nociceptive.

Revendications

- [Revendication 1] Nicotinamide mononucléotide (NMN), un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la douleur.
- [Revendication 2] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon la revendication 1 dans laquelle la douleur est une douleur nociceptive.
- [Revendication 3] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes pour réduire l'allodynie.
- [Revendication 4] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes pour réduire l'hyperalgésie.
- [Revendication 5] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon l'une des revendications 2 à 4 dans laquelle la douleur est une douleur viscérale.
- [Revendication 6] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon la revendication 5 dans laquelle la douleur est une douleur causée par une infection urinaire.
- [Revendication 7] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes en combinaison avec au moins un autre agent thérapeutique.
- [Revendication 8] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon la revendication 7 dans laquelle l'au moins un agent thérapeutique est choisi parmi les antibiotiques, les antifongiques, les antiviraux et leurs combinaisons.
- [Revendication 9] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon la revendication 7 dans laquelle l'au moins un agent thérapeutique est un analgésique.
- [Revendication 10] Composition comprenant du nicotinamide mononucléotide, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable pour son utilisation selon l'une des revendications 1 à 9.

[Fig. 1]

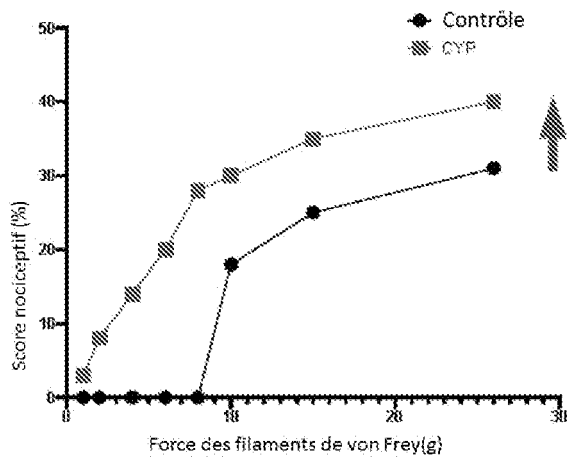


Figure 1A

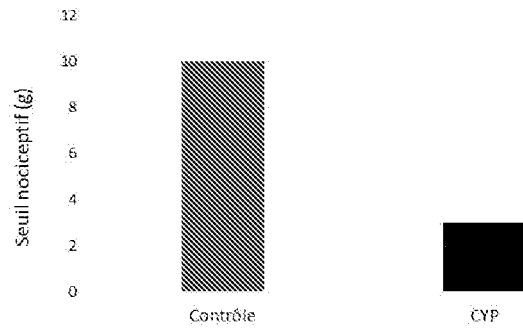


Figure 1B

[Fig. 2]

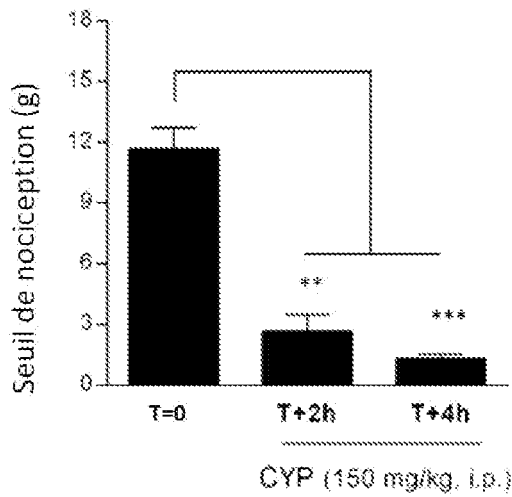


Figure 2A

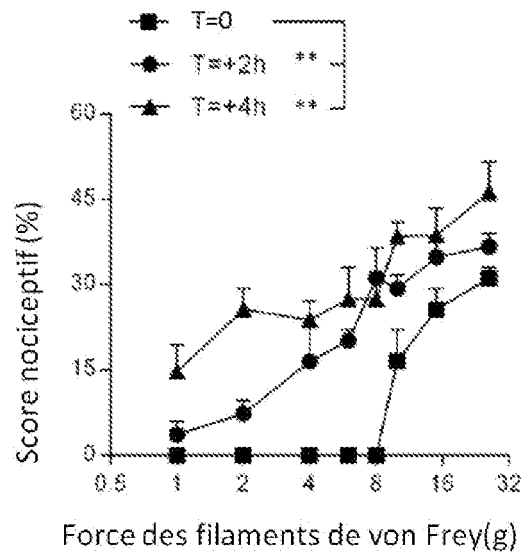


Figure 2B

[Fig. 3]

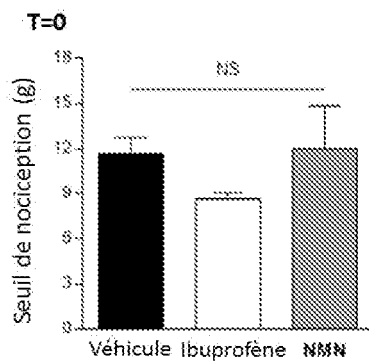


Figure 3A

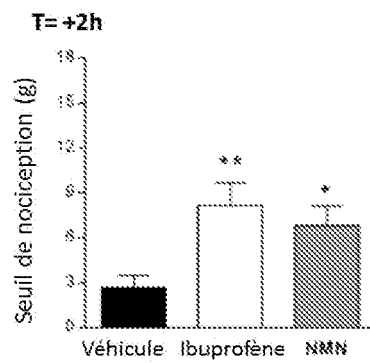


Figure 3B

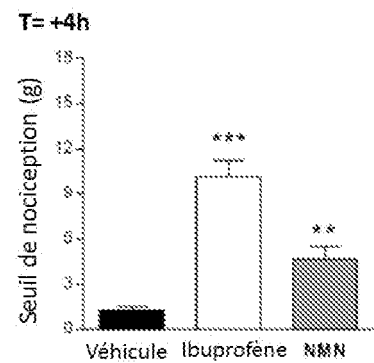


Figure 3C

[Fig. 4]

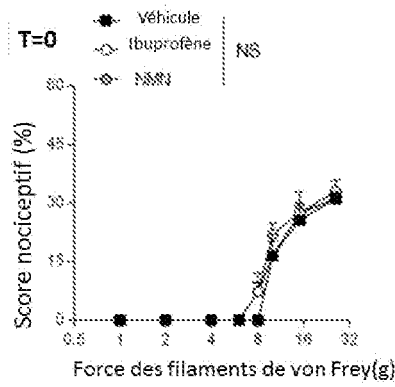


Figure 4A

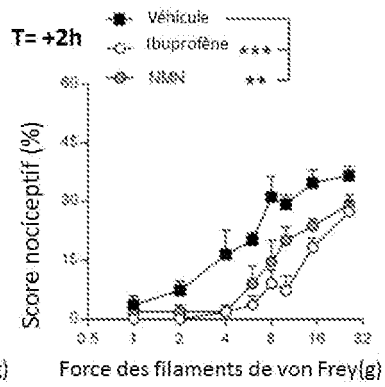


Figure 4B

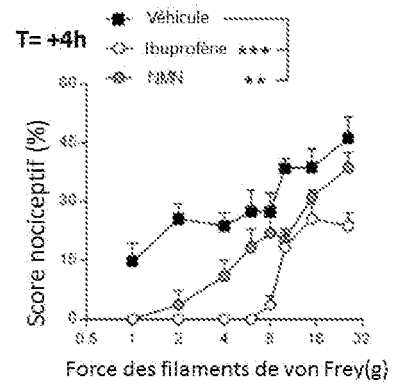


Figure 4C

**RAPPORT DE RECHERCHE
 PRÉLIMINAIRE**

 établi sur la base des dernières revendications
 déposées avant le commencement de la recherche
N° d'enregistrement
nationalFA 871351
FR 1909896

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		
X	WO 2016/176437 A1 (NEWSOUTH INNOVATIONS PTY LTD [AU]; SINCLAIR DAVID A [US]) 3 novembre 2016 (2016-11-03) * page 3, alinéa 16 * * page 4, alinéa 26 * * page 5, alinéas 30,33 * * pages 6-7, alinéa 42 * * page 7, alinéa 51 * * page 8, alinéa 61 * * page 25, alinéa 171 * * page 27, alinéa 176 - page 28, alinéa 180 * * page 30, alinéa 189 * * page 32, alinéa 210-212; revendications 79-82,91,92,99-102,110,111; figure 1B; exemples 1,6 *	1-10	A61K31/4406 A61P29/00
X	----- CHANDRASEKARAN K ET AL: "A nicotinamide adenine nucleotide (NAD+) precursor is a potential therapy for diabetic neuropathy", 2016, JOURNAL OF NEUROMUSCULAR DISEASES 2016 IOS PRESS NLD, VOL. 3, NR. SUPPLEMENT 1, PAGE(S) S86 CONF 20160705 TO 20160709 TORONTO, ON- 14TH INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROMUSCULAR DISEASES, ICNMD 2016, XP002798965, ISSN: 2214-3602 * le document en entier *	1-4,7,8, 10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61P
X	----- CN 109 125 338 A (HONGBOYUAN LIFE TECH SHENZHEN CO LTD) 4 janvier 2019 (2019-01-04) * revendications; exemples *	1,2,4,7, 10	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
11 mai 2020		Hoff, Philippe	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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		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	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1909896 FA 871351**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **11-05-2020**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2016176437 A1	03-11-2016	AU 2016255853 A1	30-11-2017
		CA 2984379 A1	03-11-2016
		CN 108025187 A	11-05-2018
		EP 3288637 A1	07-03-2018
		JP 2018514548 A	07-06-2018
		KR 20180006389 A	17-01-2018
		US 2018125871 A1	10-05-2018
		WO 2016176437 A1	03-11-2016

CN 109125338 A	04-01-2019	AUCUN	
