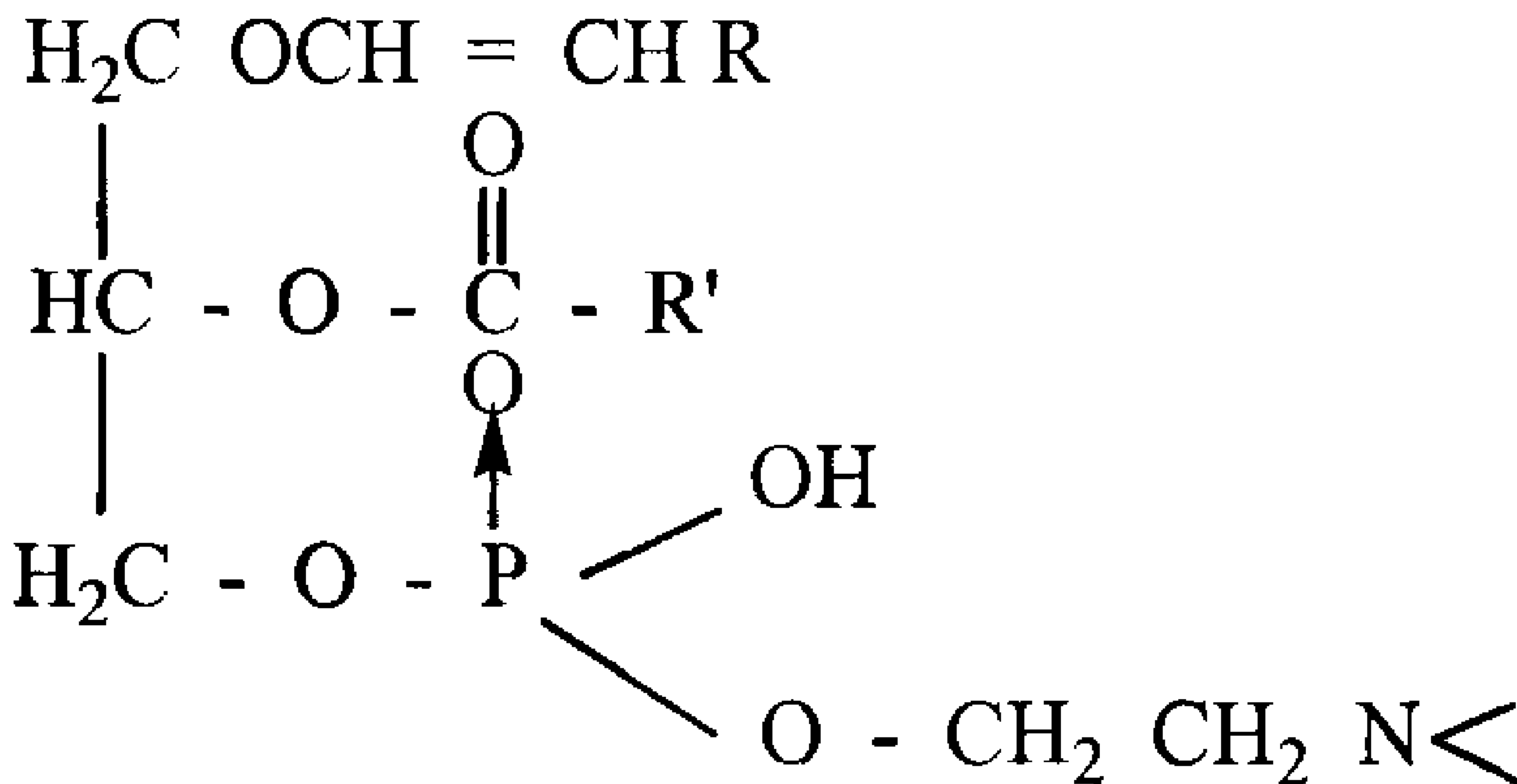




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1996/07/02
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1997/01/30
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2011/09/13
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1997/03/05
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1996/001028
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1997/002828
(30) Priorité/Priority: 1995/07/07 (FR95/08223)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 31/66* (2006.01),
A61K 31/675 (2006.01), *A61K 33/00* (2006.01),
A61K 33/04 (2006.01), *A61K 33/06* (2006.01),
A61K 33/24 (2006.01), *A61K 35/30* (2006.01),
A61K 35/60 (2006.01)
(72) Inventeur/Inventor:
FORGEOT, MARCEL, FR
(73) Propriétaire/Owner:
L'INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE, FR
(74) Agent: NORTON ROSE OR S.E.N.C.R.L., S.R.L./LLP

(54) Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE DE PHOSPHOGLYCERO ETHERS ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES NEURO-DEGENERATIVES
(54) Title: NOVEL COMPOSITIONS CONTAINING PHOSPHOGLYCERO ETHERS, AND USE THEREOF FOR TREATING NEURODEGENERATIVE DISEASES

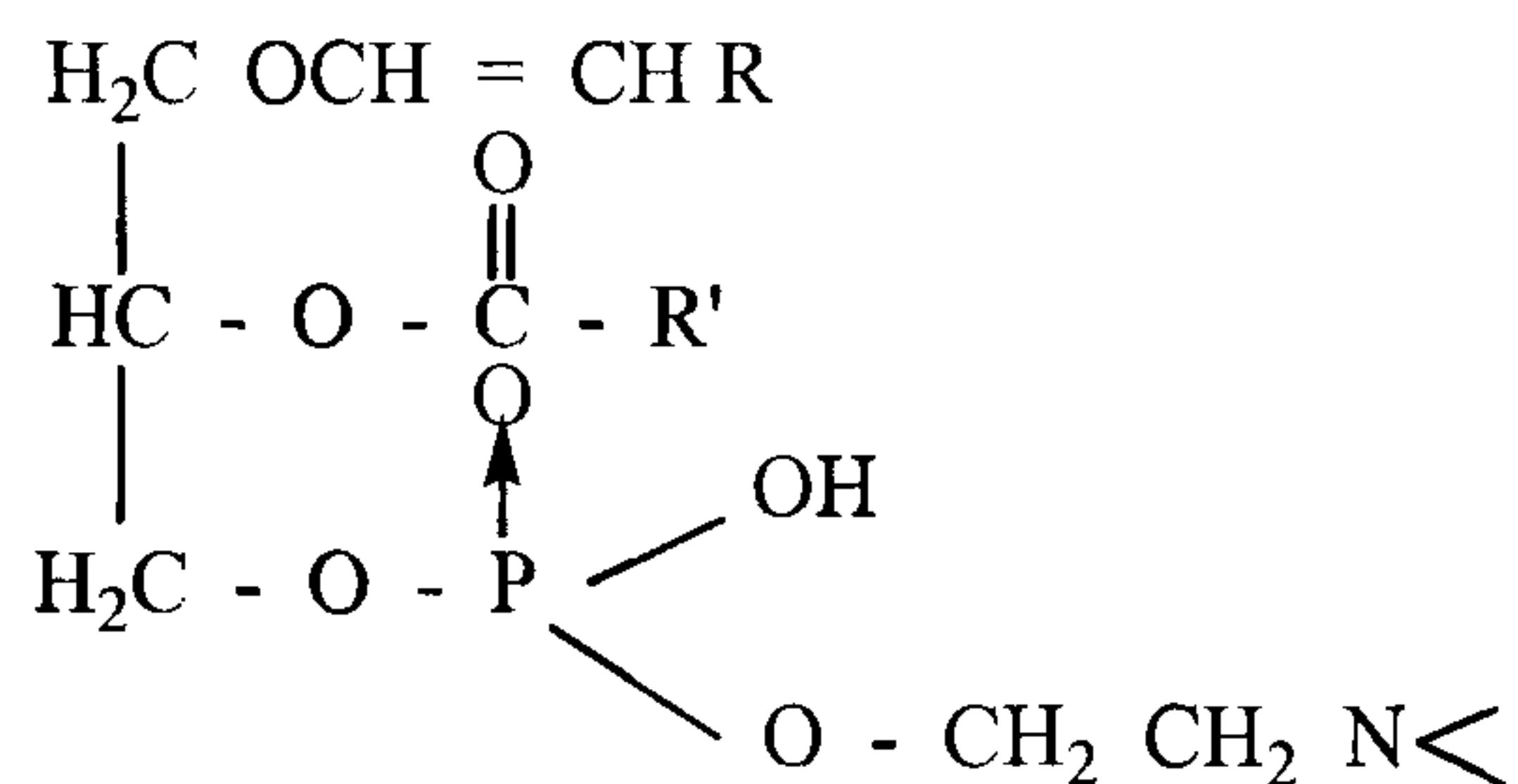


(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement au domaine des phosphoglycérides. Elle a plus particulièrement pour objet des compositions pharmaceutiques contenant des phosphoglycéro-éthers ou plasmalogènes de formule (voir formule haut) associés d'une manière partielle ou prépondérante, à des phospholipides dérivés d'acide gras polyinsaturés ayant de 10 à 24 atomes de carbone, en mélange ou en dilution avec des excipients inertes, non toxiques, convenant pour l'administration digestive ou parentérale. Utilisation des compositions selon l'invention dans le traitement des maladies neuro-dégénératives.

ABRÉGÉ

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement au domaine des phosphoglycérides. Elle a plus particulièrement pour objet des compositions pharmaceutiques contenant des phosphoglycéro-éthers ou plasmalogènes de formule



associés d'une manière partielle ou prépondérante, à des phospholipides dérivés d'acide gras polyinsaturés ayant de 10 à 24 atomes de carbone, en mélange ou en dilution avec des excipients inertes, non toxiques, convenant pour l'administration digestive ou parentérale. Utilisation des compositions selon l'invention dans le traitement des maladies neuro-dégénératives.

**NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE DE PHOSPHOGLYCERO
ETHERS ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT
DES MALADIES NEURO-DEGENERATIVES**

5 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement à celui des phosphoglycérides.

Elle a plus précisément pour objet des compositions pharmaceutiques destinées notamment au traitement des maladies neuro-dégénératives à base de
10 phosphoglycéro éthers et de phosphoglycéro-esters.

Elle a spécifiquement pour objet des compositions pharmaceutiques contenant des phosphoglycéro éthers ou plasmalogènes, associés ou non à des phospholipides, en mélange ou en dilution, dans des excipients inertes, non toxiques, convenant
15 pour l'administration digestive ou parentérale.

On définit les phospholipides comme des esters constitués d'une molécule de glycérol estérifié en position 1 et 2 par des chaînes d'acides gras, saturés ou non saturés, et en position 3 par un dérivé d'acide phosphorique. La plupart des
20 phospholipides naturels contiennent des chaînes d'acides gras saturés comme l'acide stéarique ou l'acide palmitique. Par ailleurs, le groupe phosphorique est lié à une chaîne aminoalcoyle pour former la phosphatidylcholine, la phosphatidyl éthanolamine, la phosphatidyl sérine et le phosphatidylinositol. Ces composés qui forment la classe des lécithines ont principalement une valeur alimentaire.

25 Les phospholipides, selon l'invention, se caractérisent par le fait que le glycérol est estérifié et/ou étherifié par des chaînes grasses non saturées.

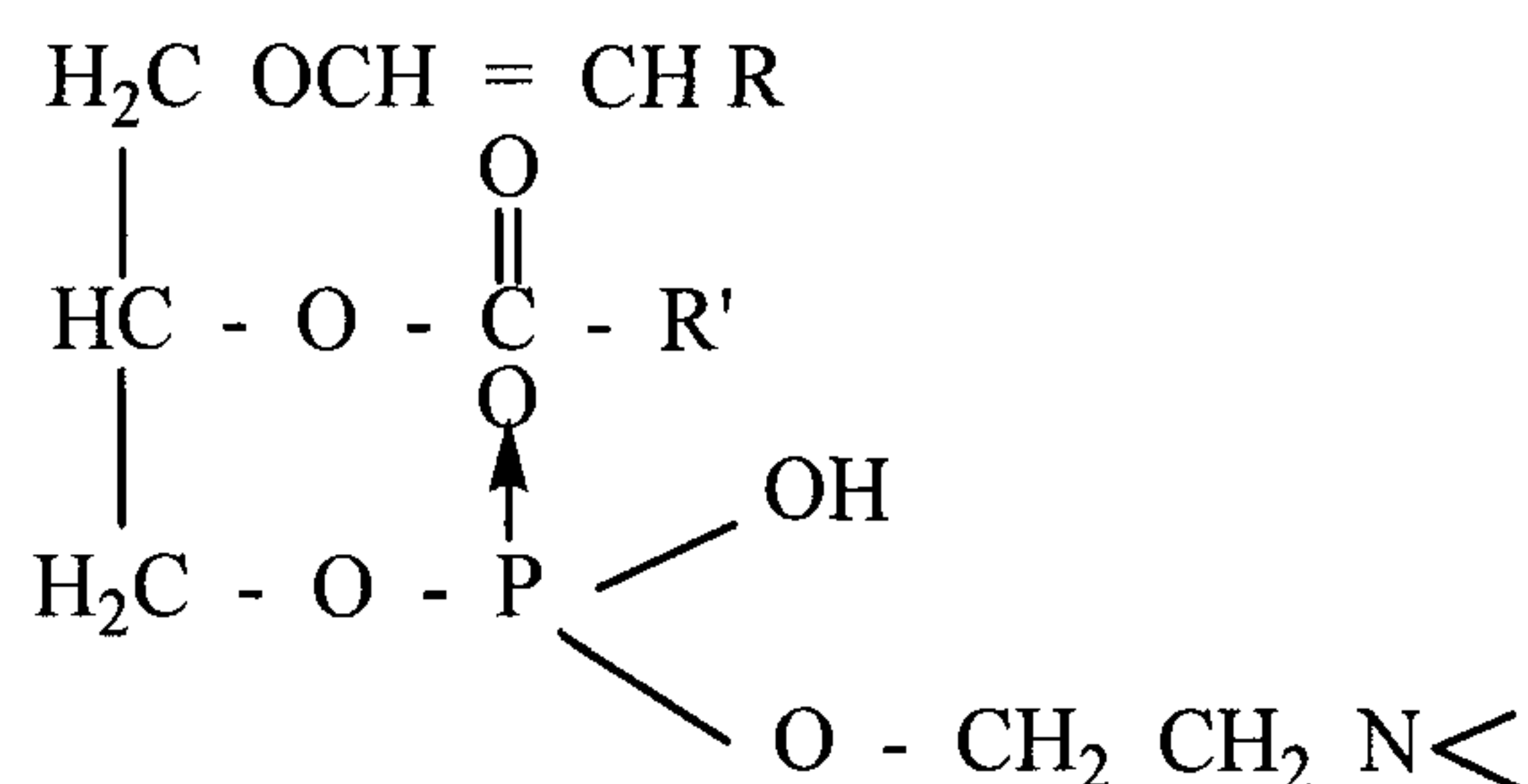
Des essais antérieurs ont montré l'intérêt des phospholipides contenant des acides
30 gras polyinsaturés comme groupement estérifiant.

Leur rôle en nutrition et en diététique a déjà fait l'objet du dépôt de plusieurs demandes de brevet selon qu'ils ont pour origine, les tissus cérébraux ou bien qu'ils soient extraits du jaune d'œuf de poules dont la nourriture a été modifiée.

Ces phospholipides sont en effet porteurs de chaînes d'acide gras à nombre de carbone très élevé et comportant un degré d'insaturation très élevé de la série n-3 en particulier l'acide en C₂₂:6.

La supériorité du rôle nutritionnel des phospholipides cérébraux par rapport à d'autres sources d'acides gras en n-3 a été plus particulièrement démontrée (J.M BOURRE J. Neur. Chem. 60 (1993) 2018-2028).

10 La présente invention concerne donc des compositions pharmaceutiques où les phosphoglycérides sont remplacés partiellement ou d'une manière prépondérante par des plasmalogènes dont la formule est



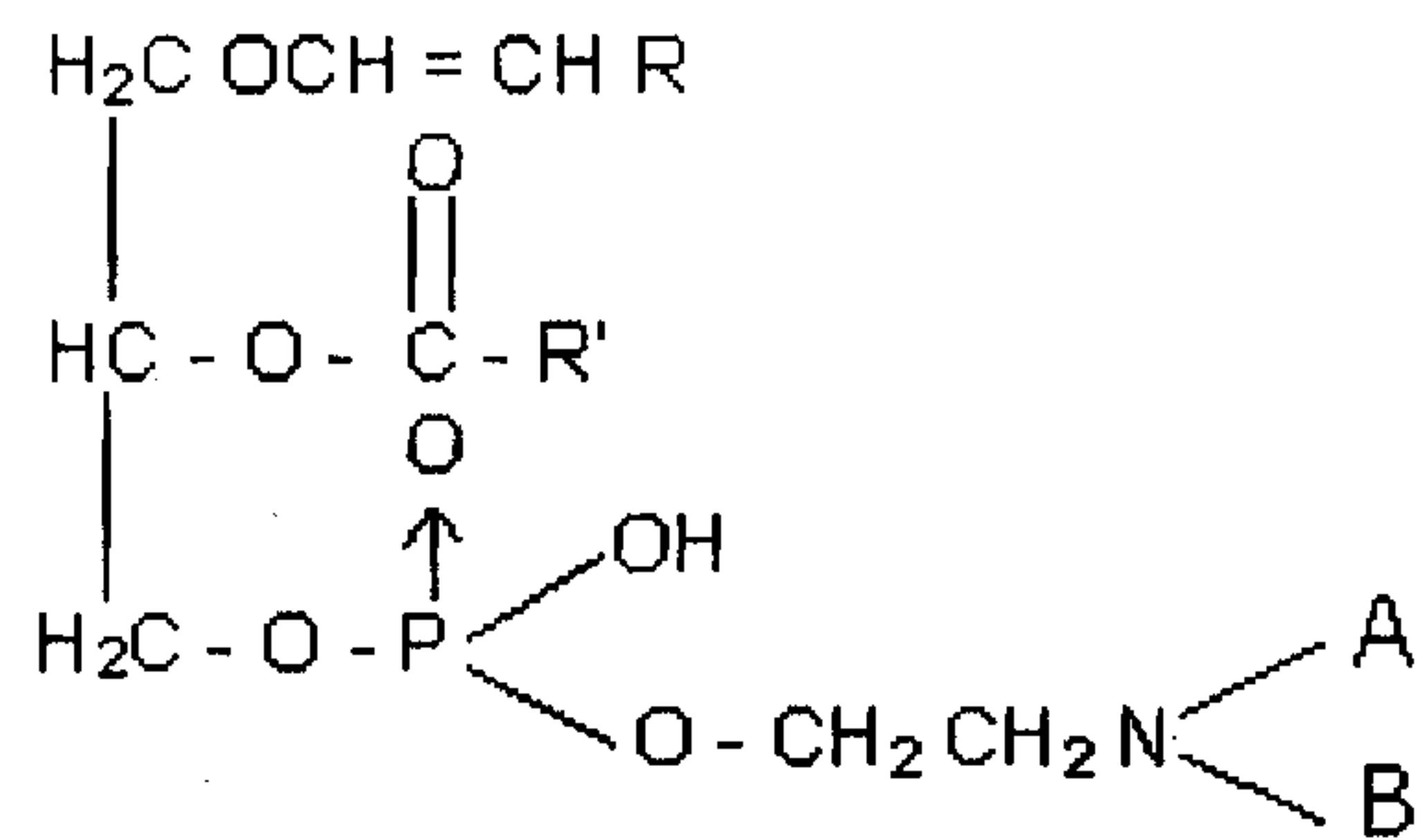
dans laquelle R est un reste alcoyle et de préférence, un radical alcényle ayant une ou plusieurs double liaisons, au plus 5 double liaisons et de 10 à 24 atomes de carbone

R' est une chaîne alcoyle, linéaire ou ramifiée, grasse, non saturée, ayant de 10 à 24 atomes de carbone et de 1 à 6 double liaisons

et l'atome d'azote est engagé dans une structure secondaire, tertiaire ou quaternaire, linéaire ou cyclique.

20 La présente invention s'étend également à des compositions pharmaceutiques à base de phospholipides cérébraux comprenant des plasmalogènes qui constituent 5 à 25 % de la masse totale de phospholipides, de formule générale

2a



dans laquelle R est un radical alkyle ou un radical alkényle ayant une ou plusieurs double liaisons, au plus 5 double liaisons et de 10 à 24 atomes de carbone ;

- 5 R' est une chaîne alcoyle linéaire ou ramifiée, grasse, insaturée ayant de 10 à 24 atomes de carbone et de 1 à 6 doubles liaisons et les substituants A et B forment avec N une structure secondaire, tertiaire ou quaternaire, linéaire ou cyclique, associés à des phospholipides formés d'esters constitués d'une molécule de glycérol estérifié en position 1 et 2 par des chaînes d'acide gras saturés ou non saturés et en position 3 par un groupe phosphorique lié à une chaîne amino
- 10 alcoyle ; et en mélange avec ou en dilution dans des excipients inertes, non toxiques, appropriés pour l'administration digestive ou parentérale.

L'INDEX Merck (1989) page 1194, définit les plasmalogènes comme des lipides aldéhydogéniques extraits du règne animal et rien n'est connu de leur utilité thérapeutique.

plasmalogène pour définir plus précisément la structure azotée portée par le groupement phosphorique.

- Les phosphoglycéro éthers de l'invention semblent avoir une forte affinité pour les acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la série n-3 et on peut en déduire une grande importance physiologique au niveau des eicosanoïdes. Dans ce cas, le plasmalogène présente la particularité de contenir deux fois plus d'un acide gras polyinsaturé (le DHA C_{22:6} n-3) que les autres phospholipides.
- 10 Les molécules de plasmalogènes sont présentes essentiellement au niveau des membranes et semblent douées de remarquables qualités d'échanges membranaires. Elles auraient donc une plus grande activité métabolique au niveau de la reconstruction des membranes.
- 15 Il a, par ailleurs, été montré que des cellules mutantes en cultures qui ne synthétisent pas de plasmalogène sont très sensibles aux agents générateurs de radicaux libres (O.MORAND J.Biol.Chem. 263 (1988) 11.797). Ceci laisse supposer un effet protecteur du plasmalogène vitamine E like avec un rôle d'antioxydant dans les stress oxydatifs (B.ENGELMANN Biochem.Biophys. Res. Comm. 204 (1994) 1235).

L'importance des phosphoglycéro-éthers apparaît lors de diverses maladies génétiques, aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Ainsi, entre autres, des races de souris mutantes, utilisées en laboratoire, telles que les souris « Jimpy » et les souris « Quaking » ont un taux abaissé de plasmalogènes, aussi bien dans le cerveau que dans la moelle épinière (M.H HACK J. of Chromatog. 145 (1978) 307), de même des porcs atteints de tremblements congénitaux (D.S PATTERSON J.Neurochem. 21 (1973) 397).

- 30 En outre, chez l'homme, le syndrome cérébro-hépto-rénal de Zellweger est une maladie génétique rare avec dégénérescence cérébrale accompagnée d'une déficience en phospholipides éthers due à une insuffisance en peroxisomes qui sont les sites de leur biosynthèse.

Dans cette maladie, on trouve dans le cerveau des enfants atteints, une grande quantité de phospholipides esters avec de très longues chaînes d'acides gras de la série n-6 avec parallèlement une baisse très importante du taux d'acides gras de la série n-3 et en particulier, de C₂₂-6 (DHA) (A. POULOS Biochem. J. 253 (1988) 645).

D'autres maladies héréditaires induisent des troubles neurologiques de démyélinisation avec baisse importante du taux de plasmalogène au niveau cérébro-spinal; c'est le cas de la maladie leucodystrophique de Pelizaeus-Merzbacher (J.M BOURRE Europ. Neurol. 17 (1978) 317)., mais aussi la maladie infantile de Refsum, la chondrodysplasie punctata et d'autres (A.K HAJRA Plenum Press (1988) 369-380).

D'autres maladies neurodégénératives sont accompagnées d'une perturbation du métabolisme des phospholipides et, en particulier, du plasmalogène au niveau cérébro-spinal; c'est le cas de la sclérose en plaque (J.M BOGGS Neuro.Chem.Res. 7 Août 1982 -p.953-964).

Dans diverses maladies de démyélinisation et dans l'ischémie, on note une élévation du taux de plasmalogénase dans les tissus cérébraux, ce qui confirme le rôle des plasmalogènes dans la myéline (L.A HORROCK Adv.Exp.Med.Biol. 100 (1978) 423-438).

La dégradation des membranes de phospholipides semble être associée à la maladie d'Alzheimer et on enregistre une baisse du taux de phosphatidylcholine et de phosphatidyl-éthanolamine cérébrales (R.M NIBCH Proc.Natl.Acad.Sci. USA 89 - (1992) 1671), ainsi qu'une baisse du taux d'acides gras polyinsaturés et, en particulier, C₂₂:6, (M.SODERBERG Lipids 26 (1991) 421-425).

Des modifications du même ordre ont été signalées dans le syndrome de Down (B.W BROOKSBANK Mal. Chem. Neuropathol. 11 (1989) 157-185).

Les informations qui précèdent ont incités les Demandeurs à rechercher des sources de phospholipides éthers et à mesurer leur éventuelle efficacité protectrice vis-à-vis des agents oxydants ou des processus dégénératifs.

- 5 Le cerveau de mammifères et la moelle épinière apparaissent comme les meilleures sources de phospholipides éthers, sous forme de plasmalogènes; la préparation utilisée contient environ 12 % de plasmalogène avec une forte proportion d'acides gras polyinsaturés n-3, dont la composition est la suivante :

10	sphingomyéline	5 à 10 %
	phosphatidylcholine	20 à 30 % dont 1/20è sous forme de plasmalogènes
	phosphatidylsérine	15 à 20 %
	phosphatidylinositol	3 à 5 %
	phosphatidyl éthanolamine	30 à 40 % dont les 2/3 sous forme de plasmalogènes
15	acide phosphatidique	3 à 5 %
	lysophospholipides	2 à 10 %
	dont plasmalogènes totaux	10 à 15 %
	Somme des acides gras n-3	= 11 %
	Rapport n-6/n-3	= 15 %
20	Rapport C ₂₂ : 6 (n-3) /total des acides gras	= 10 %

Par comparaison, les oeufs de poules nourries avec une alimentation riche en acides gras de la série n-3 contiennent une proportion très inférieure de plasmalogènes ainsi qu'une quantité moindre d'acides gras à longue chaîne de la

- 25 série n-3 comme en témoigne le Tableau I ci-après :

PHOSPHOLIPIDES D'OEUF DE POULE		ETHERS LIPIDES
Phosphatidylcholine	70 %	0
Phosphatidyléthanolamine	16 %	2,8 à 4 %
Autres phospholipides	12 %	0
Total éthers lipides		0,5 à 1 %
Somme des acides gras n-3	6 à 7 %	
Rapport n-6/n-3	5 à 6 %	
Rapport C ₂₂ :6 (n-3)/	5 %	
Total acides gras		

5 C'est pourquoi on utilise de préférence une préparation de phospholipides
cérébraux riche en plasmalogènes (phosphoglycéro-éthers) dont la composition et la
teneur en plasmalogènes est apparue comme plus particulièrement appropriée.

10 D'une manière plus particulière, les phospholipides utilisés dans la présente
invention renferment de 5 à 25 % de plasmalogènes totaux et de préférence de 10 à
15 %.

15 Les compositions selon l'invention trouvent aussi un emploi pour lutter contre les
intoxications ou les dégénérescences nerveuses, maladies dans lesquelles on peut
mettre en évidence soit une déficience dans la biosynthèse, soit une dégradation
des phospholipides contenant une liaison ester ou une liaison éther à longue chaîne
hydrocarbonée d'acide gras polyinsaturé, en particulier ceux de la série n-3. Il en
résulte une atteinte plus ou moins réversible de la paroi membranaire de la cellule
nerveuse.

20 Les compositions selon l'invention sont destinées à l'administration par voie
digestive ou parentérale. Pour ces fins, elles seront additionnées d'excipients ou de
diluants appropriés pour ces voies comme des produits minéraux inertes, par
exemple le carbonate de calcium, le phosphate tricalcique, le phosphate de
magnésium, l'alumine, la silice colloïdale, le kaolin, les argiles, le silicate

d'aluminium, le silicate de calcium ou l'oxyde de fer pour la voie digestive, l'eau ou les liquides aqueux pour la voie parentérale.

5 Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des supports inertes de nature organique comme les amidons, les dextrines, le lactose, la cellulose, les dérivés synthétiques de cellulose, les alginates, les carraghénates, les acides gras, les cires ou les résines.

10 Les compositions selon l'invention peuvent également contenir d'autres principes actifs d'action complémentaire comme les vitamines du groupe B (vitamine B1, vitamine B2, vitamine B6, acide folique, acide pantothénique, acide pangamique, vitamine PP), ou bien des sels minéraux (sels de magnésium) ou encore des oligo éléments tels que le selenium, le lithium ou le rubidium.

15 Les compositions selon l'invention se présentent donc sous forme d'ampoules buvables, de flacons, de gélules, de capsules, de comprimés nus ou enrobés, de tablettes, de pastilles, de granulés ou de poudres aromatisées ou non, édulcorées ou non.

20 Les compositions selon l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide comme par exemple une préparation gélifiée ou une suspension buvable ou bien encore une émulsion huile dans l'eau.

25 La présente invention est également décrite avec plus de détails dans les exemples qui suivent :

EXEMPLE I

30 Préparation d'une composition à base de phospholipides riche en éther lipides (Plasmalogène) et de préférence extraite de cerveaux ou de moelle épinière de mammifères ou de poissons, et éventuellement d'oeufs de poules

Phospholipides cérébraux 10 à 300 mg dont 10 à 15% d'éther lipides :

- Vitamine B1 0,30 à 4,2 mg
 - Vitamine B2 0,30 à 4,8 mg
 - Vitamine B6 0,35 à 6 mg
 - Acide folique 30 à 600 µg
 - 5 • Vitamine B12 0,15 à 3 µg
- pour une gélule

EXEMPLE II

Gélules à base de phospholipides cérébraux riche en éther lipides (plasmalogène)

10

- Préparation selon l'exemple I 70,0 g
 - Lactose 175,5 g
 - Vitamine E 20,0 g
 - Cellulose microcristalline 30,0 g
 - 15 • Stéarate de calcium 4,5 g
- pour 1000 gélules

EXEMPLE III

Gélules à base de phospholipides cérébraux riche en éther lipides (plasmalogène)

20

- Préparation selon l'exemple I 65,0 g
 - Oxyde de magnésium 75,0 g
 - Gluconate de zinc 100,0 g
 - Maltodextrine 59,25 g
 - 25 • Silice colloïdale 0,75 g
- pour 1000 gélules

EXEMPLE IV

Gélules à base de phospholipides cérébraux riche en éther lipides (plasmalogène)

30

- Préparation selon l'exemple I 90,5 g
- Oxyde de magnésium 100,0 g

- Autolysat de levure titré en vitamines
du groupe B 55,0 g
 - Carboxyméthyl cellulose 53,6 g
 - Silice colloïdale 0,9 g
- 5 pour 1 000 gélules

EXEMPLE V

Gélules à base de plasmalogènes

- Préparation selon l'exemple I 100,0 g
- 10 • Lactose 770,0 g
- Stéarate de magnésium 20,0 g
 - Silice colloïdale 3,0 g
- pour 1 000 gélules

15 EXEMPLE VIComprimés à base de phospholipides cérébraux riche en éther lipides
(plasmalogène)

- Préparation selon l'exemple I 95,0 g
- 20 • Oxyde de magnésium 250,0 g
- Sorbitol 637,5 g
 - Cellulose microcristalline 15,0 g
 - Silice colloïdale 2,5 g
- pour 1 000 gélules

25

EXEMPLE VIIAmpoules buvables à base de phospholipides cérébraux riche en éther lipides
(plasmalogène)

- Préparation selon l'exemple I 45,0 g
 - Glycyrrizinate d'ammonium 12,5 g
 - Eau purifiée 10 l
- pour 1 000 ampoules de 10 ml

21992890.00

EXEMPLE VIII

Sachet de poudre buvable à base de phospholipides cérébraux riche en éther lipides (plasmalogène)

5

- Préparation selon l'exemple I 100,0 g
- Oxyde de magnésium 500,0 g
- Gluconate de zinc 125,0 g
- Vitamine E 30,0 g
- 10 • Maltodextrine à fort pouvoir d'absorption 2,5 g

- Diluant q.s

pour 1 000 sachets de 5 g

15 **EXEMPLE IX**

Suspension injectable à base de phospholipides cérébraux riche en éther lipides (plasmalogène)

- Phospholipide cérébraux 10 mg
- 20 • Chlorure de sodium 15 mg
- Eau PPI QS

pour 1 ampoule de 5 ml

EXEMPLE X

25 Le dosage des éthers lipides dans l'extrait de cervelles de mammifères a été réalisé par deux techniques :

A) Technique chromatographique bidimensionnelle

30 Dans un premier temps, extraction des lipides totaux par la méthode de Folch, telle qu'elle est décrite par B. Entressangles, dans « Manuel des corps gras » (éditions Lavoisier - Paris) 1992 - p. 1414-1418.

Les éthers lipides sont séparés des phospholipides totaux par chromatographie bidimensionnelle avec hydrolyse intermédiaire aux vapeurs de CIH : les éthers

lipides ainsi hydrolysés en lysodérivés correspondants se séparent des phospholipides diacylés au cours de la deuxième dimension.

B) Par spectrométrie NMR

- 5 Les phospholipides sont quantifiés par spectroscopie [^{31}P] RMN en employant le triphényl phosphate comme témoin interne. Les échantillons sont traités d'une manière spéciale pour obtenir des lignes et une bonne résolution. Les valeurs résultantes sont des % en moles de phospholipide par rapport au standard interne.
- 10 Pour transformer le % en mole en % en poids, les valeurs sont multipliées par le poids moléculaire du phospholipide correspondant.

Le cholestérol et les cérebrosides sont déterminés d'une manière quantitative par spectroscopie [^1H]RMN en ajoutant les standards internes correspondants. Les données sur les éthers lipides sont obtenues à partir de signaux inclus dans les trois spectres. Les acides gras libres sont calculés à partir du spectre RMN du [^{13}C].

15 En supplément aux mesures par [^{31}P] RMN, on a effectué des spectres [^1H] RMN et un spectre [^{13}C] RMN. On a ajouté du cholestérol et des cérebrosides comme standard pour obtenir des valeurs quantitatives sur ces deux types de lipides par

20 l'intermédiaire du spectre [^1H] RMN. En utilisant le spectre [^{13}C] RMN, on peut calculer la teneur en acides gras libres et en alcenyléthers. Le tableau ci-dessous montre les valeurs obtenues sur les phospholipides cérébraux.

Somme phospholipides	53,6 %	
- PC-Ether		0,7 %
- PE-Ether		12,0 %
Cholestérol	7,0 %	
Cérébrosides	9,0 %	
Acides gras libres	5,0 %	
Somme	74,6 %	

- 25 PC Ether = phosphatidyl choline éther
PE Ether = phosphatidyl éthanolamine éther

2199289

12

EXEMPLE XI

Préparations des éthers de lipides à partir de tissus cérébraux de porc

- 5 Les phospholipides cérébraux selon l'invention sont obtenus par épuisement de cervelles de porc prélevées sur des animaux fraîchement abattus selon les modalités suivantes :
- les cervelles de porc sont prélevées sur des animaux fraîchement abattus en provenance d'élevages exempts de toute maladie infectieuse et suivis rigoureusement sur le plan sanitaire par les services vétérinaires.
 - les cervelles sont immédiatement congelées à -20°C et conservées à cette température
 - les cervelles sont ensuite ramenées à une température comprise entre -5° et 0°, avant passage dans un hachoir industriel et des broyeurs, de façon à obtenir une pâte liquide dont la teneur en eau est d'environ 80%.
 - La pâte de cervelle est transférée au sommet d'une chambre d'atomisation dans laquelle l'eau est immédiatement évaporée dans un courant d'air chaud à 190/195°C.
 - la poudre obtenue est introduite dans un réacteur contenant un mélange d'hydrocarbures aliphatiques à base d'hexane et maintenue sous agitation.
 - après filtration, la phase liquide est concentrée sous vide et donne naissance à un extrait brut
 - l'extrait brut est ensuite coulé dans l'acétone en présence d'un antioxydant alimentaire
 - le précipité obtenu est filtré sous pression d'azote
 - le produit recueilli est séché sous vide et contient les phospholipides cérébraux purifiés

EXEMPLE XII

Démonstration de l'effet pharmacologique des préparations selon l'invention :

On a utilisé une préparation de phospholipides cérébraux, riche en plasmalogènes (phosphoglycéro-éther) comme agent protecteur dans un certain nombre de tests chez l'animal.

a) sur les névrites expérimentales provoquées par la pyrithiamine

La pyrithiamine est un antimétabolite qui, à la dose de 5 mg/kg I.P, provoque chez la souris une hyperpolarisation tétanique.

L'activité protectrice des phospholipides a été testée d'une part en traitement préventif, c'est-à-dire administrés en même temps que la pyrithiamine et d'autre part en traitement curatif, c'est-à-dire lorsqu'apparaissent les premiers signes neurologiques.

Le tableau ci-après fait état des résultats.

On constate que l'activité protectrice en traitement préventif est totale jusqu'à des doses aussi faibles que 2,5 mg de phospholipides pour 10 g d'aliments. Si on sait qu'une souris de 20 g consomme environ 3 g d'aliments par jour, la dose efficace est de l'ordre de 0,35 mg de phospholipides riches en plasmalogènes selon l'invention, par animal.

Doses de phospholipides dans 10 g d'aliments dans les groupes expérimentaux	Effet préventif		Effet curatif	
	Témoins	Experim.	Témoins	Experim.
10 mg	+++	0	+++	+
5 mg	+++	0	+++	++
2,5 mg	+++	0	+++	++
2 mg	+++	+	+++	++
1 mg	+++	+++	+++	+++

14

+++ Polynévrites aiguës : tous les animaux meurent en quelques jours

++ Symptômes atténués : survie pour plus de 50 % des animaux

+ Symptômes légers : tous les animaux survivent

5 0 aucun symptôme

b) effet protecteur des phospholipides riches en plasmalogène sur les manifestations neurologiques provoquées par l'oxotrémorine

10 L'oxotrémorine provoque chez la souris des tremblements statiques très caractéristiques, de type parkinsonien, ainsi que des symptômes périphériques tels que larmimation et salivation.

Doses de phospho- lipides dans 10 g d'aliments pour les groupes expérimentaux	Durée du traitement avec phospholipides avant oxotrémorine	Intensité des symptômes en fonction du temps après arrêt du traitement			
		1j	2j	3j	4j
0 mg		+++	+++		
50 mg	3 jours	0	0	++	
30 mg	3 jours	0	0	++	
20 mg	3 jours	0	++	+++	
10 mg	3 jours	0	+++		
0 mg		+++	+++		
50 mg	1 jour	0	0	+++	
30 mg	1 jour	0	0	+++	
20 mg	1 jour	0	+++		
10 mg	1 jour	0	+++		

15

Le tableau montre clairement que 50 mg de phospholipides pour 10 g d'aliments, administrés pendant 3 jours avant l'injection d'oxotrémorine inhibent complètement

l'apparition des symptômes (tremblements); cette inhibition à l'action d'oxotrémorine dure 3 jours.

c) effets des phospholipides riches en plasmalogènes sur l'encéphalomyélite

5 allergique expérimentale

Chez 20 rats, on induit une encéphalomyélite par injection d'une suspension de moelle épinière (adjuvant de Freund). La maladie se développe du 10ème au 14ème jour.

- 10 Ces animaux répartis en trois groupes, ont été ensuite traités chaque jour par des doses croissantes de phospholipides.

Doses de phospholipides cérébraux I.M	Absence de symptômes			Non guéris
	après 7 j	après 14 j	après 21 j	
0,01 mg	1	2	1	16
0,02 mg	8	17		3
0,5 mg	6	18		2

L'effet curatif est donc très net.

15

EXEMPLE XIII

Démonstration de l'effet clinique des préparations selon l'invention

Un essai clinique a été entrepris auprès d'un groupe d'enfants atteints d'handicaps mentaux sévères. Un groupe traité de 104 enfants a été comparé à un groupe non traité de 85 enfants de 1 à 14 ans.

20

Le traitement a consisté en un apport de 30 mg de phospholipides par jour per os pendant des périodes de 6 à 12 mois selon les cas. Des tests psychométriques, la mesure du Q.I ou l'enregistrement électroencéphalographique ont été réalisés suivant l'âge ou la symptomatologie.

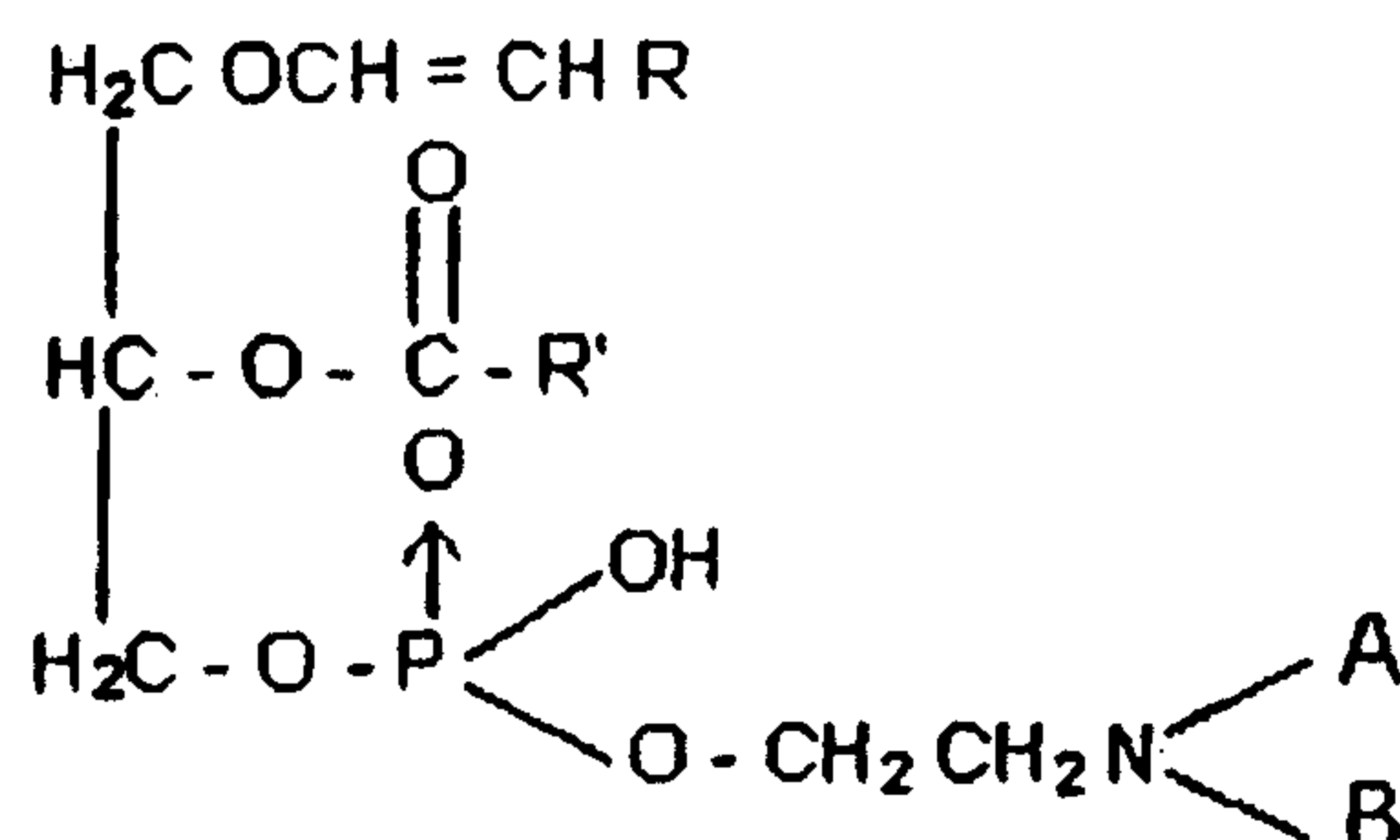
25

On remarquera dans le tableau ci-après, que plus de six enfants sur dix on retiré un bénéfice important de ce traitement.

	RESULTATS ENFANTS TRAITES					RESULTATS ENFANTS NON TRAITES				
	Nbre	Nul	Faible	Important	Considérable	Nbre	Nul	Faible	Important	Considérable
Syndrome de DOWN	40	0	13	21	6	24	6	15	3	0
Maladie de LITTLE	22	6	6	8	2	11	9	2	0	0
Etat post méningo-encéphalitique	7	0	3	4	0	7	5	2	0	0
Etat post ictère-nucléaire	9	0	3	4	2	5	4	1	0	0
Débilité endogène	13	2	2	6	3	18	11	7	0	0
Petit mal	4	0	0	3	1	6	3	2	1	0
Grand mal	9	1	2	4	2	10	6	3	1	0
TOTAL	104	9	29	50	16	81	44	32	5	0

REVENDEICATIONS

1. Utilisation des compositions pharmaceutiques à base de phospholipides cérébraux caractérisée en ce qu'elles comprennent des plasmalogènes représentant 5 à 25% de la masse totale des phospholipides et de formule générale



dans laquelle R est un radical alkyle ou un radical alkényle ayant une ou plusieurs doubles liaisons, au plus 5 doubles liaisons et de 10 à 24 atomes de carbone;

R' est une chaîne alcoyle linéaire ou ramifiée, grasse, insaturée ayant de 10 à 24 atomes de carbone et de 1 à 6 doubles liaisons et les substituants A et B forment avec N une structure secondaire, tertiaire ou quaternaire, linéaire ou cyclique, associés à des phospholipides formés d'esters constitués d'une molécule de glycérol estérifié en position 1 et 2 par des chaînes d'acides gras saturés ou non saturés et en position 3 par un groupe phosphorique lié à une chaîne amino alcoyle; et en mélange avec ou en dilution dans des excipients inertes, non toxiques, appropriés pour l'administration digestive ou parentérale, pour lutter contre les intoxications ou les dégénérescences nerveuses.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la teneur en plasmalogènes dans les compositions pharmaceutiques est de 10 à 15% de la masse totale de phospholipides.

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que le reste R' est une chaîne d'acide gras polyinsaturé de la série n-3 ayant de 10 à 24 atomes de carbone.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le reste R comporte au moins une double liaison et au plus 5 doubles liaisons.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les excipients ou diluants sont choisis parmi les produits minéraux inertes et les supports inertes de nature organique.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'on ajoute, en outre, dans les compositions pharmaceutiques au moins une vitamine choisie dans le groupe des vitamines B1, B2, B6, la vitamine PP et l'acide folique.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'on ajoute, en outre, dans les compositions pharmaceutiques au moins un sel minéral.

8. Utilisation telle que définie dans la revendication 7, caractérisée en ce que le sel minéral est un sel de magnésium.

9. Utilisation telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'on ajoute, en outre, dans les compositions pharmaceutiques au moins un oligo-élément choisi parmi le sélénium, le lithium et le rubidium.

10. Utilisation telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont présentées sous forme d'ampoules buvables, de gélules, de capsules, de comprimés nus ou enrobés, de granulés ou de poudres.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 à une dose de 30mg par jour de phospholipides.

