(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COURBEVOIE

(11) **N° de publication :** ***3 102 058***

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

(21) **N° d'enregistrement national :** **19 11696**

(51) Int Cl[8] : ***A 61 K 31/706*** *(2019.12), A 61 K 31/455, C 12 P 19/30, A 61 P 19/02, 29/00*

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 18.10.19.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 23.04.21 Bulletin 21/16.

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

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

( ) **Demande(s) d'extension :**

(71) **Demandeur(s) :** *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 polyarthrite rhumatoïde 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 utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que les compositions le comprenant.

FR 3 102 058 - A1

Description

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

DOMAINE DE L'INVENTION

[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, ainsi que de compositions le comprenant, pour le traitement et/ou la prévention de la polyarthrite rhumatoïde.

ARRIERE-PLAN TECHNIQUE

[0002] Une articulation rassemble notamment deux extrémités osseuses recouvertes de cartilage ainsi qu'une membrane synoviale enveloppant l'ensemble. Le rôle de la membrane synoviale est de faciliter les mouvements articulaires, en sécrétant un lubrifiant : le liquide synovial. Un rhumatisme inflammatoire consiste notamment en l'inflammation de la membrane synoviale. Le liquide synovial est alors secrété en trop grande quantité et la membrane synoviale s'épaissit anormalement. Les tissus mous et les surfaces osseuses de l'articulation sont alors endommagés. L'articulation devient anormalement gonflée et douloureuse, empêchant les mouvements.

[0003] La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique qui touche le plus souvent les mains, les poignets et les genoux mais peut également s'étendre à d'autres articulations. Les polyarthrites sont parfois associées à la présence du facteur rhumatoïde dans le sang du patient et peuvent entrainer des dommages irréversibles aux articulations.

[0004] Les traitements de la polyarthrite comprennent d'une part un traitement symptomatique pour soulager les poussées inflammatoires et d'autre part un traitement de fond.

[0005] Les traitements symptomatiques comprennent principalement l'administration d'antalgiques pour réduire la douleur, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que de cortisone ou de ses dérivés pour réduire l'inflammation. Cependant, l'administration chronique de ces médicaments endommagent, entre autres, l'estomac, le foie et les reins. De plus, leur efficacité se réduit avec le temps nécessitant l'augmentation des doses ou le recours à des médicaments plus agressifs et souvent, causant davantage d'effets secondaires. Par ailleurs, l'utilisation chronique de dérivés de la cortisone induit notamment une fragilité osseuse, des effets neuropsychiatriques, une fonte musculaire et une réduction de l'immunité, laissant le patient vulnérable aux infections.

[0006] Les traitements de fond comprennent le plus souvent l'administration de méthotrexate, un anticancéreux utilisé avec succès pour prévenir et réduire le nombre de poussées inflammatoires. Cependant, ce médicament comprend de nombreux effets secondaires tels que fièvre, anémie, troubles respiratoires, risques tératogènes et toxicité médullaire entre autres risques. De ce fait, il n'est pas correctement toléré par tous les patients. D'autres médicaments, en remplacement ou en conjonction avec le méthotrexate, sont utilisés tels que certains antipaludiques et des inhibiteurs du TNF (pour « Tumor Necrosis Factor » en anglais), protéine impliquée dans les processus inflammatoires. Cependant, aucun de ces médicaments n'est exempt d'effets secondaires. Il existe notamment un risque d'affaiblissement du système immunitaire, ainsi qu'une forte toxicité sur les organes vitaux du patient tels que le foie et le rein.

[0007] De plus, la polyarthrite rhumatoïde raidit et déforme les articulations. Outre l'aspect esthétique difficile à supporter, les gestes de la vie quotidienne deviennent de plus en plus difficiles à exécuter pour les patients. Les patients finissent donc par avoir besoin de modifier leur quotidien, quitter leur travail et dépendre d'aide extérieure, ce qui implique entre autres un coût considérable pour les systèmes de santé.

[0008] Il existe donc un besoin de développer de nouvelles compositions pour le traitement et/ou la prévention de la polyarthrite rhumatoïde qui réduisent les inconvénients de l'art antérieur.

Résumé de l'invention

[0009] Ces objectifs sont atteints grâce à l'invention tel que décrite ci-dessous.

[0010] 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 polyarthrite rhumatoïde.

[0011] Avantageusement, le dérivé pharmaceutiquement acceptable du NMN peut être le dihydronicotinamide mononucléotide (NMN-H).

[0012] Avantageusement, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être 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.

[0013] Avantageusement, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré par voie orale, oculaire, sublinguale, intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, intra-articulaire, sous-cutanée, transcutanée, vaginale, péridurale, intravésicale, rectale ou inhalation.

[0014] Dans un mode de réalisation préféré, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré par

voie orale ou injectable.

[0015] Dans un mode de réalisation préféré, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré par voie orale, de préférence sous forme d'un comprimé sublingual ou d'une gélule gastro-résistante.

[0016] Dans un mode de réalisation alternatif préféré, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré par voie injectable, de préférence intra-articulaire.

[0017] Avantageusement, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être utilisé dans le traitement et/ou la prévention de la polyarthrite rhumatoïde chez des mammifères, de préférence des humains.

[0018] Avantageusement, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être utilisé en combinaison avec au moins un autre agent thérapeutique.

[0019] Avantageusement, l'au moins un agent thérapeutique peut être un antalgique, un anti-inflammatoire non stéroïdien, la cortisone, un dérivé de la cortisone, un immunosuppresseur, un immunomodulateur, un inhibiteur de lymphocytes T, un inhibiteur de lymphocytes B, un antipaludique de synthèse, un anti-TNF, un inhibiteur enzymatique des Janus kinases, un anti-interleukine et leurs combinaisons.

[0020] Avantageusement, l'antalgique peut être choisi parmi le paracétamol, l'aspirine, la codéine, la dihydrocodéine, le tramadol, la morphine, la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la nalbuphine, l'oxycodone, la péthidine et leurs combinaisons.

[0021] Avantageusement, l'anti-inflammatoire non stéroïdien peut être choisi parmi 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, le ténoxicam et leurs combinaisons.

[0022] Avantageusement, le dérivé de la cortisone peut être choisi parmi la bétaméthasone, la ciprofloxacine, le cortivazol, la dexaméthasone, la fludrocortisone, le methylprednisolone, le prednisolone, la triamcinolone et leurs combinaisons.

[0023] Avantageusement, l'immunosuppresseur peut être choisi parmi l'azathioprine, le cyclophosphamide, le chlorambucil, la ciclosporine, le méthotrexate et leurs combinaisons.

[0024] Dans un mode de réalisation préféré, l'immunosuppresseur peut être le méthotrexate ou la ciclosporine, de manière davantage préférée le methotrexate.

[0025] Avantageusement, l'immunomodulateur peut être choisi parmi le léflunomide, la sul-

fasalazine et leurs combinaisons.

[0026] Avantageusement, l'antipaludique de synthèse peut être choisi parmi la chloroquine, l'hydroxychloroquine et leurs combinaisons.

[0027] Avantageusement, l'anti-TNF peut être choisi parmi l'infliximab, l'etanercept, l'adalimumab, le certolizumab, le golimumab et leurs combinaisons.

[0028] Avantageusement, l'inhibiteur enzymatique de Janus kinases peut être le tofacitinib.

[0029] Avantageusement, l'anti-interleukine peut être choisi parmi un anti-interleukine 1, un anti-interleukine 6, un anti-interleukine 12, un anti-interleukine 17, un anti-interleukine 23 et leurs combinaisons.

[0030] Avantageusement, l'anti-interleukine 1 peut être l'anakinra.

[0031] Avantageusement, l'anti-interleukine 6 peut être le tocilizumab ou le sarilumab

[0032] Avantageusement, l'inhibiteur de lymphocytes B peut être le rituximab.

[0033] Avantageusement, l'inhibiteur de lymphocytes T peut être l'abatacept.

[0034] Avantageusement, l'inhibiteur de l'interleukine 12 peut être l'ustekinumab.

[0035] Avantageusement, l'inhibiteur de l'interleukine 17 peut être choisi parmi l'ixékizumab et le sécukinumab.

[0036] Avantageusement, l'inhibiteur de l'interleukine 23 peut être choisi parmi l'ustekinumab et le guselkumab.

[0037] La présente invention porte également sur une composition comprenant du nicotinamide mononucléotide (NMN), 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 polyarthrite rhumatoïde.

[0038] Avantageusement, 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'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.

[0039] Avantageusement, la composition selon l'invention peut être une composition pharmaceutique.

[0040] Avantageusement, la composition selon l'invention peut être un complément alimentaire.

[0041] Avantageusement, la composition selon l'invention peut être administrée par peut être administré par voie orale, oculaire, sublinguale, intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, intra-articulaire, sous-cutanée, transcutanée, vaginale, péridurale, intravésicale, rectale ou inhalation.

[0042] Avantageusement, la composition selon l'invention peut être administrée par voie orale ou injectable.

[0043] Dans un mode de réalisation préféré, la composition comprenant le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré par voie orale, de préférence sous forme d'un comprimé sublingual ou d'une gélule gastrorésistante.

[0044] Dans un autre mode de réalisation préféré, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré par voie injectable, de préférence intra-articulaire.

[0045] Dans un mode de réalisation préféré, la composition selon l'invention peut en outre comprendre au moins un agent thérapeutique supplémentaire tel que défini ci-dessus pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la polyarthrite rhumatoïde tel qu'exposé ci-dessus.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

[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 polyarthrite rhumatoïde ainsi que des compositions le comprenant.

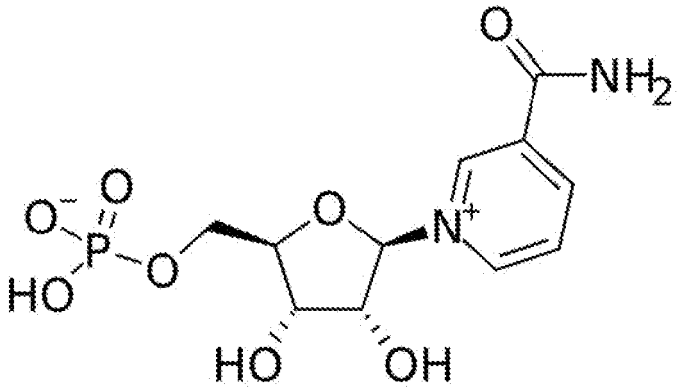
[0047] Le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) est une coenzyme présente dans toutes les cellules vivantes. Le NAD existe dans la cellule soit sous sa forme oxydée NAD+, soit sous sa forme réduite NADH. Le rôle de NAD est celui d'un transporteur d'électrons intervenant dans les réactions d'oxydoréduction 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.

[0048] 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.

[0049] Le NMN est un des composés permettant la synthèse de NAD par la voie de sauvetage et a pour formule :

[0050]

[Chem.1]



[0051] Les inventeurs ont en effet démontré que l'utilisation du NMN, de ses sels et/ou dérivés pharmaceutiquement acceptables et de la composition selon l'invention permettait d'obtenir un effet sur le gonflement des articulations provoqué par la polyarthrite rhumatoïde comparable aux médicaments couramment utilisés pour traiter cette pathologie, sans pour autant présenter les mêmes effets secondaires. Plus exactement, les inventeurs ont constaté que le NMN permettait de traiter les poussées inflammatoires caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde en réduisant le gonflement de l'articulation de manière significative et avec une efficacité comparable aux traitements conventionnels. Par ailleurs, l'administration chronique de NMN permet de prévenir, ou à tout le moins d'espacer, la survenue de ces poussées. En effet, administré de manière chronique entre chaque poussée, le NMN et les compositions le comprenant permettent de réduire l'inflammation et par conséquent d'éviter, ou à tout le moins d'espacer, les poussées de polyarthrite rhumatoïde.

[0052] De plus, l'utilisation de NMN, molécule naturellement présente dans le corps, présente de nombreux avantages. Notamment, le NMN ne pose aucun problème de tolérance chez les patients. L'utilisation de NMN et de la composition selon l'invention n'induit en effet aucune allergie. De plus, l'utilisation de NMN et de la composition selon l'invention ne provoque pas les effets secondaires fréquemment rencontrés avec les traitements conventionnels.

[0053] Le NMN n'induit notamment aucun phénomène de dépendance physique ou psychologique, contrairement aux antalgiques comprenant de la morphine ou les dérivés de l'opium. Le NMN n'induit en outre aucune fragilité osseuse ou vulnérabilité aux infections comme cela est observé avec l'administration chronique de cortisone ou de ses dérivés. L'utilisation de NMN et de la composition selon l'invention pour prévenir et/ou traiter la polyarthrite rhumatoïde est donc sûre pour les patients.

[0054] Le NMN et la composition selon l'invention peuvent également 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

18 ans et qu'il est un adulte à partir de 18 ans. Par conséquent, l'invention trouve également son intérêt pour traiter la polyarthrite rhumatoïde chez les enfants.

[0055] 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).

[0056] De tels sels sont non toxiques ou légèrement toxiques et sont obtenus à partir de base ou d'acide organiques ou non organiques de NMN. A titre d'exemple de sels, on peut citer les chlorures, les bromures, les fluorures, les iodures, les sulfates ainsi que les sels 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 trifluoromethanesulfonate, de trichloromethanesulfonate, de tribromomethanesulfonate, et de trifluoroacetate. De préférence, le sel est un chlorure.

[0057] Dans un mode de réalisation particulièrement 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.

[0058] Les dérivés pharmaceutiquement acceptables du NMN divulgués dans la demande internationale WO 2017/024255A1 peuvent convenir à la mise en œuvre de l'invention.

[0059] De préférence, le dérivé du NMN est le dihydronicotinamide mononucléotide (noté NMN-H).

[0060] L'utilisation de NMN, d'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que de compositions le comprenant selon l'invention permet premièrement de traiter l'inflammation lors de poussées de polyarthrite rhumatoïde en réduisant l'inflammation et notamment le gonflement des articulations. Ainsi, cela permet d'éviter, à long terme, que les articulations ne se déforment, ou à tout le moins de réduire la déformation des articulations ou de retarder ladite déformation. Ainsi, les articulations du patient sont préservées.

[0061] La réduction de l'inflammation, et notamment du gonflement, des articulations ainsi que la prévention des poussées inflammatoires permettent également de réduire la douleur liée à l'inflammation et de réduire le raidissement des articulations. Cela permet donc d'éviter l'administration, ou à tout le moins de réduire la fréquence d'administration et la dose, de médicaments utilisés pour lutter contre les symptômes de l'inflammation à savoir les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la cortisone et/ou la cortisone et ses dérivés. Cela permet en outre d'éviter d'administrer

des traitements de fond utilisés de manière conventionnelle pour traiter les rhumatismes inflammatoires chroniques tel que le méthotrexate, ou à tout le moins de réduire leur dose d'administration.

[0062] En réduisant le recours aux thérapies utilisées de manière conventionnelles, voire en les remplaçant, la présente invention permet donc d'éviter, ou à tout le moins de réduire, l'utilisation des traitements conventionnels de la polyarthrite rhumatoïde et donc d'éviter, ou à tout le moins de réduire, l'apparition d'effets secondaires liés à ces thérapies.

[0063] Outre l'aspect thérapeutique, l'invention permet donc de maintenir la qualité de vie du patient en lui permettant d'accomplir les gestes du quotidien avec davantage de facilité, et éventuellement d'éviter au patient de devoir arrêter toute activité professionnelle. L'invention participe donc à maintenir la qualité de vie du patient, ou à tout le moins éviter qu'elle ne se dégrade trop.

[0064] Utilisation

[0065] Selon la présente invention, le NMN, ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que les compositions le comprenant sont utilisés pour prévenir et/ou traiter la polyarthrite rhumatoïde. Plus exactement, ils peuvent être utilisés de manière ponctuelle pour traiter une poussée de polyarthrite rhumatoïde ou de manière chronique pour réduire l'inflammation et espacer l'apparition de poussées. En d'autres termes, le NMN, un de ses dérivés ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que des compositions les comprenant peuvent être utilisés à titre préventif ou curatif, afin de réduire l'inflammation, et en particulier le gonflement, des articulations.

[0066] Le NMN, ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, et les compositions selon l'invention peuvent être administrés à une quantité thérapeutiquement efficace. Dans le contexte de l'invention, une quantité thérapeutiquement efficace d'une composition signifie que la composition est administrée à un patient en quantité suffisante pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.

[0067] 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.

[0068] 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 2 et 10 fois par jour, de manière davantage préférée entre 3 et 5 fois par jour.

[0069] La dose administrée et la fréquence d'administration dépendent notamment du niveau de développement de l'inflammation. Elles peuvent également dépendre divers facteurs tels que le poids, l'âge et le sexe du patient.

[0070] Mode d'administration et forme galénique

[0071] Le NMN, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables et les compositions le comprenant peuvent être administrés par voie orale, oculaire, sublinguale, intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, intra-articulaire, sous-cutanée, transcutanée, vaginale, péridurale, intravésicale, rectale ou inhalation.

[0072] Selon le mode d'administration envisagé, 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.

[0073] Dans un mode de réalisation préféré, le NMN et la composition selon l'invention sont administrés par voie injectable, et notamment par voie sous-cutanée, intraveineuse ou intra-articulaire, de préférence intra-articulaire.

[0074] Dans un autre mode de réalisation également préféré, le NMN et la composition selon l'invention sont administrés par voie orale.

[0075] La forme orale selon l'invention peut également être à libération immédiate : une telle forme galénique permet une absorption rapide du NMN et ainsi un délai d'action réduit. Les formes galéniques à libération immédiate sont notamment les comprimés dispersibles, orodispersibles, effervescents et les lyophilisats oraux.

[0076] Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou pelliculés qui peuvent être dispersés dans un liquide avant administration afin d'avoir une dispersion homogène. Les comprimés dispersibles se désagrègent habituellement en trois minutes une fois mis dans de l'eau ou dans une petite quantité de lait maternel.

[0077] Un comprimé effervescent est un comprimé conçu pour se fragmenter et se dissoudre rapidement dans l'eau ou dans un autre liquide et ceci en libérant du dioxyde de carbone (CO_2). Cette libération induit l'effervescence et la fragmentation du comprimé.

[0078] Un comprimé orodispersible est un comprimé dispersible qu'on place sur la langue. Le principe actif est alors absorbé au niveau de la muqueuse gastro-intestinale.

[0079] On entend par « comprimé sublingual » un lyophilisat oral se plaçant sous la langue afin que le principe actif soit absorbé par la muqueuse sublinguale, et notamment par les veine et artère ranines.

[0080] La forme orale selon l'invention peut également être à libération retardée. La dissolution et l'absorption du NMN 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.

[0081] 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 (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.

[0082] La forme orale 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.

[0083] Dans un mode de réalisation davantage préféré, le NMN et la composition selon l'invention sont administrés par voie orale, sous forme d'une gélule gastrorésistante ou d'un comprimé sublingual.

[0084] 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.

[0085] <u>Combinaisons thérapeutiques</u>

[0086] Le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et les compositions les comprenant peuvent également être utilisés en combinaison avec au moins un autre agent thérapeutique, en particulier les agents thérapeutiques utilisés soit ponctuellement pour traiter les poussées de polyarthrite rhumatoïde c'est-à-dire des thérapies symptomatiques, soit en traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

[0087] Parmi les agents thérapeutiques pouvant être combinés conformément à l'invention,

on peut citer un antalgique, un anti-inflammatoire non stéroïdien, la cortisone, un dérivé de la cortisone, un immunosuppresseur, un immunomodulateur, un inhibiteur de lymphocytes T, un inhibiteur de lymphocytes B, un antipaludique de synthèse, un anti-TNF, un inhibiteur enzymatique des Janus kinases, un anti-interleukine et leurs combinaisons.

[0088] Plus précisément, les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la cortisone et ses dérivés peuvent être utilisés pour traiter et soulager les poussées de rhumatismes inflammatoires, en tant que traitement symptomatique de la poussée inflammatoire.

[0089] L'antalgique peut être choisi parmi le paracétamol, l'aspirine, la codéine, la dihydrocodéine, le tramadol, la morphine, la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la nalbuphine, l'oxycodone, la péthidine et leurs combinaisons.

[0090] L'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) peut être choisi parmi 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, le ténoxicam et leurs combinaisons.

[0091] Le dérivé de la cortisone peut être choisi parmi la bétaméthasone, la ciprofloxacine, le cortivazol, la dexaméthasone, la fludrocortisone, le methylprednisolone, le prednisolone et la triamcinolone et leurs combinaisons.

[0092] Le NMN, ses dérivés ou ses sels pharmaceutiquement acceptables ainsi que les compositions les comprenant peuvent également être administrés en combinaison avec un traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde tels qu'un immunosuppresseur, un immunomodulateur, un inhibiteur de lymphocytes T, un inhibiteur de lymphocytes B, un antipaludique de synthèse, un anti-TNF, un inhibiteur enzymatique des Janus kinases, un anti-interleukine ou leurs combinaisons. L'utilisation d'un traitement de fond en combinaison avec le NMN, un de ses dérivés ou un de ses sels ainsi que de compositions les comprenant est également compatible avec l'administration d'antalgiques, d'AINS, de cortisone et/ou de dérivés de la cortisone pour traiter les poussées.

[0093] L'immunosuppresseur peut être choisi parmi l'azathioprine, le cyclophosphamide, le chlorambucil, la ciclosporine, le méthotrexate et leurs combinaisons. De préférence, l'immunosuppresseur peut être le méthotrexate ou la ciclosporine, de manière davantage préférée le methotrexate.

[0094] L'immunomodulateur peut être choisi parmi le léflunomide, la sulfasalazine et leurs combinaisons.

[0095] Avantageusement, l'inhibiteur de lymphocytes B peut être le rituximab. Le rituximab se lien en particulier aux lymphocytes B CD20.

[0096] Avantageusement, l'inhibiteur de lymphocytes T peut être l'abatacept. L'abatacept se lie en particulier aux lymphocytes T exprimant les CD80 et CD86.

[0097] L'antipaludique de synthèse peut être choisi parmi la chloroquine, l'hydroxychloroquine et leurs combinaisons.

[0098] L'anti-TNF peut être choisi parmi l'infliximab, l'etanercept, l'adalimumab, le certolizumab, le golimumab et leurs combinaisons.

[0099] L'inhibiteur enzymatique de Janus kinases peut être le tofacitinib.

[0100] L'anti-interleukine peut être choisi parmi un anti-interleukine 1, un anti-interleukine 6, un inhibiteur de l'interleukine 12, un inhibiteur de l'interleukine 17, un inhibiteur de l'interleukine 23 et leurs combinaisons. Notamment, l'anti-interleukine 1 peut être l'anakinra. L'anti-interleukine 6 peut être le tocilizumab.

[0101] L'inhibiteur de l'interleukine 12 peut être l'ustekinumab. L'inhibiteur de l'interleukine 17 peut être choisir parmi l'ixékizumab et le sécukinumab. L'inhibiteur de l'interleukine 23 peut être choisi parmi l'ustekinumab et le guselkumab.

[0102] Compositions

[0103] Les compositions selon l'invention peuvent comprendre le nicotinamide mononucléotide, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable pour la prévention et/ou le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

[0104] 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.

[0105] 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.

[0106] La composition selon l'invention peut être une composition pharmaceutique. En ce cas, l'excipient est un excipient pharmaceutiquement acceptable tel que défini ci-dessus.

[0107] La composition selon l'invention peut également être un complément alimentaire.

[0108] Dans un mode de réalisation préféré, la composition selon l'invention peut en outre comprendre au moins un agent thérapeutique supplémentaire tel que défini ci-dessus pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la polyarthrite rhumatoïde tel qu'exposé ci-dessus.

FIGURES

[0109] [fig.1] est un graphique montrant l'évolution de la moyenne du poids des souris en

fonction des traitements.

[0110] [fig.2] est un graphique montrant l'évolution de la moyenne du score clinique en fonction des traitements.

[0111] [fig.3] est un graphique montrant l'évolution de la moyenne de l'épaisseur de la patte des souris en fonction des traitements.

[0112] [fig.4] montre des photographies des pattes de souris traitées de chaque groupe de traitement.

EXEMPLE

[0113] 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.

[0114] L'efficacité de l'utilisation de NMN selon l'invention a été évaluée chez des souris dans un modèle de polyarthrite rhumatoïde. Brièvement, des souris femelles C57BL6/J âgées de huit semaines, pesant entre 18-20g au jour 0 des expériences, ont été réparties en quatre groupes comprenant chacun dix souris : (i) un groupe contrôle dans lequel les souris sont traitées avec le véhicule c'est-à-dire une solution de NaCl à 0,9% (10 mL/kg) noté « Véhicule » ; (ii) un groupe de souris traitées au sérum K/BxN (10 mL/kg) noté « KBxN » ; (iii) un groupe de souris traitées au sérum K/BxN + dexaméthasone (1 mg/kg) noté « KBxN + dexaméthasone » ; et (iv) un groupe de souris traitées au sérum K/BxN + NMN (185 mg/kg) noté « KBxN + NMN ».

[0115] Le sérum K/BxN est un sérum obtenu à partir de souris génétiquement modifiées utilisées comme modèle de polyarthrite rhumatoïde. L'administration de ce sérum permet d'induire une inflammation chronique des articulations chez les souris afin de mimer une polyarthrite rhumatoïde. La dexaméthasone est un dérivé de la cortisone, un traitement classiquement utilisé pour lutter contre les poussées de polyarthrite rhumatoïde. Le NMN est utilisé ici sous forme de zwitterion. Le sérum KBxN et le NMN sont administrés aux souris par voie intrapéritonéale. La dexaméthasone est administrée par voie sous-cutanée.

[0116] Les souris sont traitées pendant 9 jours selon les conditions mentionnées ci-dessus. Des photos des pattes des souris sont prises au 6ème jour de traitement. Le sang des souris est prélevé aux 6ème et 10ème jours de traitement. Les tissus sont prélevés au 10ème jour de traitement pour analyse histologique, soit le lendemain de l'arrêt des traitements. Le score clinique et le poids des souris sont mesurés quotidiennement. Le score clinique est établi en mesurant l'épaisseur de chacune des pattes avant et arrière de l'animal, et en additionnant le score associé selon le tableau 1 suivant :

[0117]

[Tableaux1]

Epaisseur X patte arrière	Epaisseur X patte avant	Score
X<2.5	X < 1.8	0
2.51<X<2.8	1.81<X<2.1	1
2.81<X<3.1	2.11<X<2.4	2
3.1<X	2.41<X	3

[0118] L'analyse statistique des résultats a été faite avec la méthode ANOVA à deux facteurs combinée au test de comparaisons multiples de Dunnett. La significativité des valeurs sont indiquées comme indiqué dans le tableau 2 :

[0119] [Tableaux2]

	Groupe « Véhicule »comparé au groupe « KBxN + véhicule »	Groupe « KBxN + véhicule »comparé aux groupes « KBxN + Dexaméthasone» ou « KBxN + NMN»
p<0.05	+	*
p<0.01	++	**
p<0.001	+++	***
p<0.0001	++++	****

[0120] Comme on peut le voir sur la figure 1, les souris du groupe contrôle n'ont pas perdu de poids lors de la durée de l'expérience. En revanche, l'administration du sérum K/BxN induit une perte de poids significative dans les trois groupes traités, indiquant une souffrance de l'animal liée au traitement. L'administration de dexaméthasone induit une perte de poids supplémentaire et significative par rapport au groupe traité par le KBxN seul ainsi qu'au groupe « KBxN + NMN ». Ces observations sont attendues et valident le modèle expérimental. En revanche, le NMN n'induit pas de perte de poids significative par rapport au groupe traité « KBxN ». Par conséquent, le NMN est bien toléré et plus précisément, le NMN est mieux toléré que la dexaméthasone.

[0121] La figure 2 montre l'évolution du score clinique parmi les différents groupes de souris. Comme on peut l'observer sur cette figure, la moyenne du score clinique des souris du groupe contrôle est à zéro : le véhicule n'induit donc aucune inflammation de l'articulation. Le traitement des souris à la dexaméthasone ramène le score clinique à des valeurs proches de celles du groupe contrôle. En revanche, le score clinique des souris traitées par le KBxN augmente jusqu'au 6ème jour à partir duquel il atteint un plateau, ce qui indique une souffrance et une forte inflammation chez la souris. Le

traitement par le NMN permet de réduire le score clinique de manière significative dès le 5ème jour. La réduction du score clinique s'accentue à compter du 8ème jour de traitement. Par conséquent, l'administration de NMN permet de réduire de manière significative l'inflammation des articulations dans ce modèle de polyarthrite rhumatoïde.

[0122] Comme le montre la figure 3, l'administration de KBxN induit le gonflement des pattes des souris, conformément au modèle d'arthrite. Le traitement à la dexaméthasone permet de réduire significativement le gonflement de l'articulation de la cheville des souris. De même, le traitement au NMN permet de réduire le gonflement de la cheville de manière significative dès le 5ème jour, indiquant ainsi que le NMN permet de réduire l'inflammation de l'articulation induite par le sérum K/BxN.

[0123] Ces observations sont validées par les photographies des pattes des souris montrées à la figure 4 et prises à jour 6 sur lesquelles on peut voir que la patte de la souris traitée au K/BxN est très gonflée par rapport à la souris du groupe contrôle, signe d'une forte inflammation des articulations. En revanche, le traitement à la dexaméthasone et au NMN permet de réduire de manière importante le gonflement de la patte, et par conséquent l'inflammation de l'articulation. Plus précisément, comme le montre les photographies de la figure 4, la patte de la souris traitée par la dexaméthasone est beaucoup plus fine que celle de la souris traitée par le véhicule, ce qui est signe d'un amaigrissement important de la souris. Bien qu'efficace, la dexaméthasone induit une souffrance chez la souris par ses effets secondaires. A l'inverse, la patte de la souris traitée par le NMN a un volume similaire à celui de la souris traitée par le véhicule : le NMN est donc efficace pour traiter l'inflammation induite par l'injection de sérum K/BxN et beaucoup mieux toléré par les souris que le traitement conventionnel à la dexaméthasone.

[0124] L'administration de NMN permet donc de réduire l'inflammation observée dans un modèle de polyarthrite rhumatoïde de manière significative, sans pour autant induire les effets secondaires de la dexaméthasone, dérivé de la cortisone classiquement administré dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

[0125] Le NMN, ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que les compositions les comprenant peuvent donc être utilisés avec succès et sécurité pour traiter et prévenir la polyarthrite rhumatoïde. La présente invention permet donc de trouver une alternative thérapeutique aux traitements conventionnels de la polyarthrite rhumatoïde, ou à tout le moins de proposer un complément thérapeutique aux traitements conventionnels afin de réduire leur fréquence d'utilisation et leur dosage. Du fait de l'innocuité du NMN, de ses dérivés pharmaceutiquement acceptable ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que des compositions le comprenant, la présente invention permet de traiter et/ou prévenir la polyarhtrite rhumatoïde sans induire les effets secondaires

provoqués par les traitements conventionnels.

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 polyarthrite rhumatoïde.

[Revendication 2] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes sous une forme adaptée à une administration par voie orale, oculaire, sublinguale, intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, intra-articulaire, sous-cutanée, transcutanée, vaginale, péridurale, intravésicale, rectale ou inhalation.

[Revendication 3] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes dans laquelle le dérivé pharmaceutiquement acceptable du NMN est le dihydronicotinamide mononucléotide (NMN-H).

[Revendication 4] Nicotinamide mononucléotide en combinaison avec au moins un autre agent thérapeutique pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes.

[Revendication 5] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon la revendication 4 dans lequel l'au moins un agent thérapeutique est un antalgique, un anti-inflammatoire non stéroïdien, la cortisone, un dérivé de la cortisone, un immunosuppresseur, un immunomodulateur, un inhibiteur de lymphocytes T, un inhibiteur de lymphocytes B, un antipaludique de synthèse, un anti-TNF, un inhibiteur enzymatique des Janus kinases, un anti-interleukine et leurs combinaisons.

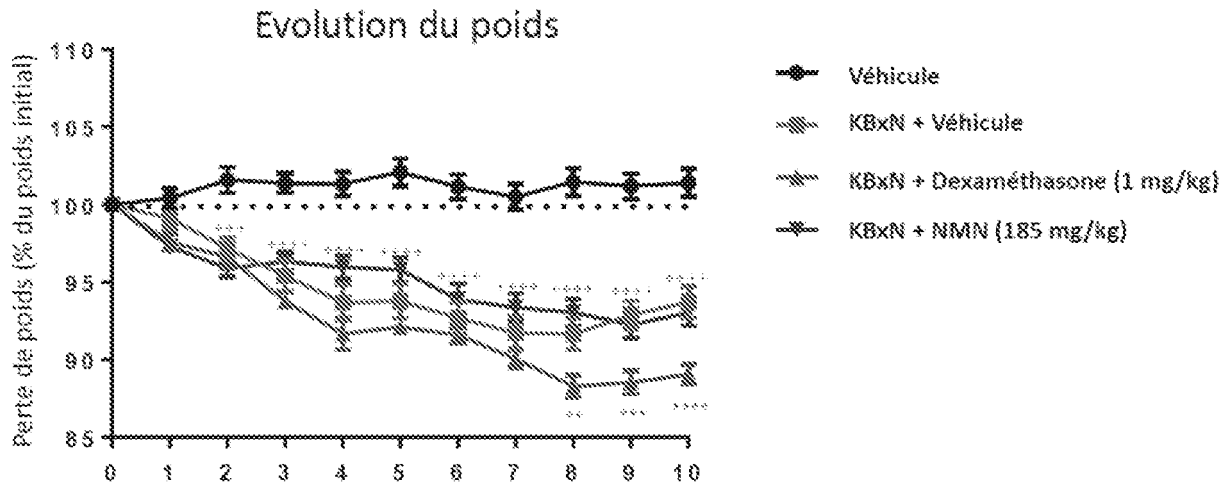
[Revendication 6] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon la revendication 5 dans lequel l'au moins un agent thérapeutique est un immunosuppresseur choisi parmi le methotrexate et la ciclosporine, de préférence le methotrexate.

[Revendication 7] 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 6.

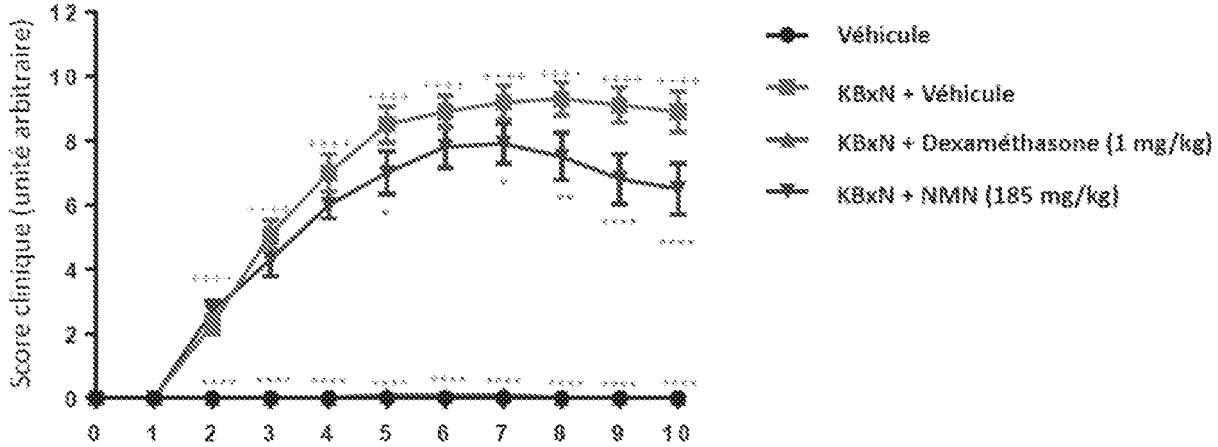
[Revendication 8] Composition selon la revendication 7 caractérisée en ce qu'elle est sous une forme adaptée à une administration sous forme orale ou injectable.

[Revendication 9] Composition selon la revendication 8 caractérisée en ce qu'elle est sous une forme adaptée à une administration sous forme d'un comprimé sublingual ou d'une gélule gastrorésistante.

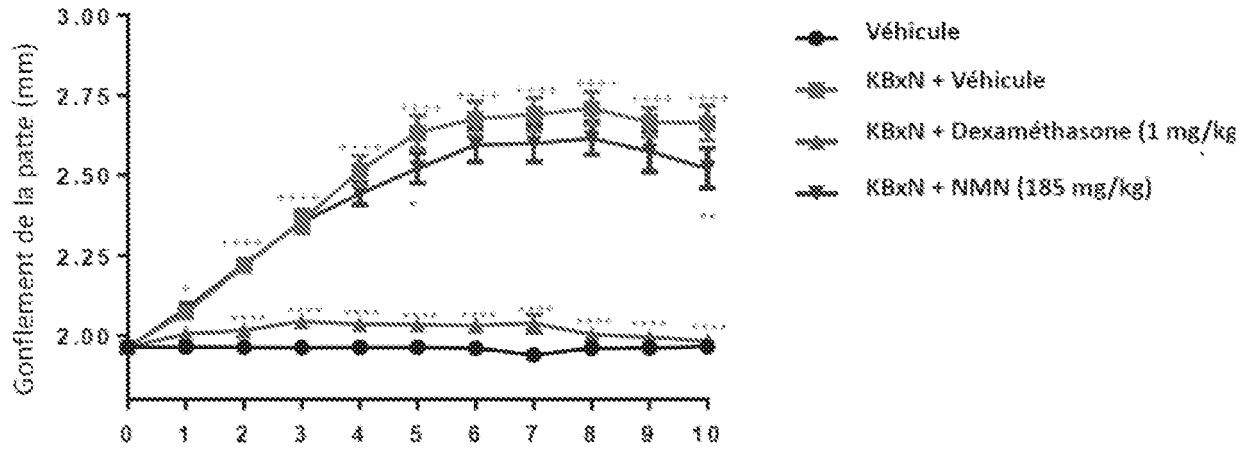
[Fig. 1]



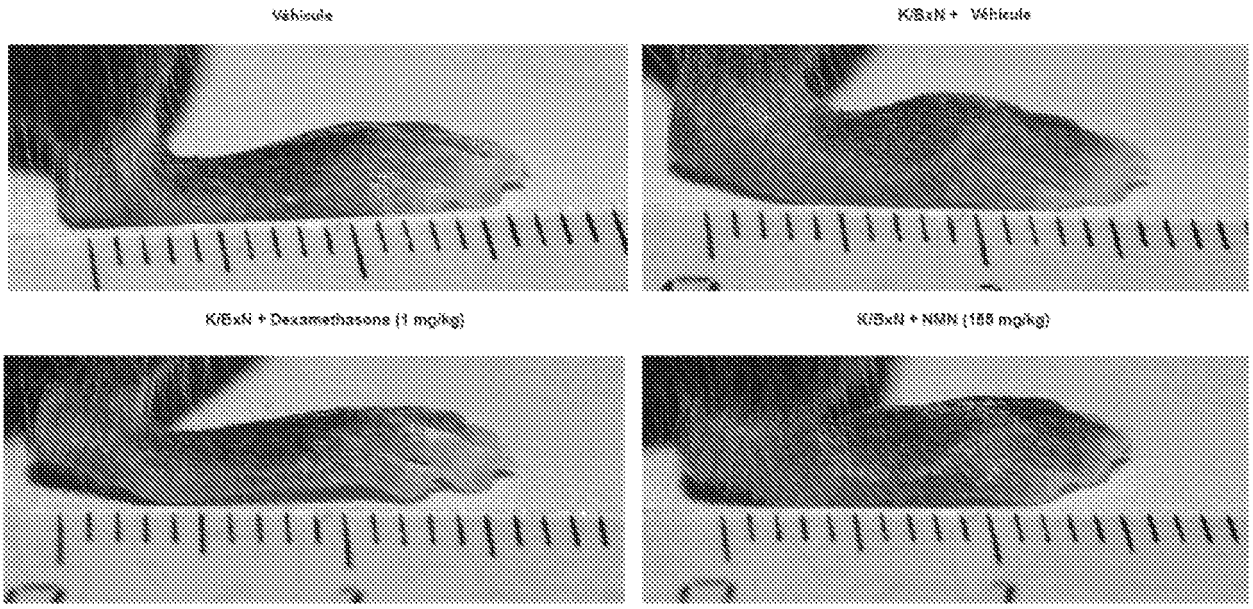
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]


Vehicle
K/BxN + Vehicle
K/BxN + Dexamethasone (1 mg/kg)
K/BxN + NSN (188 mg/kg)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement national

FA 876497
FR 1911696

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 2015/069860 A1 (HARVARD COLLEGE [US]) 14 mai 2015 (2015-05-14) * page 1, ligne 23 - ligne 25 * * page 4, ligne 16 - ligne 19 * * page 21, ligne 29 - page 22, ligne 3 * * page 33, ligne 30 - page 34, ligne 13 * * page 36, ligne 1 - ligne 12; revendications 1,52,53 * -----	1-9	A61K31/706 A61K31/455 C12P19/30 A61P19/02 A61P29/00
X	DATABASE WPI Week 201985 Thomson Scientific, London, GB; AN 2019-88015A XP002799537, & IN 2019 2103 7273 A1 (GAUTAM U V) 11 octobre 2019 (2019-10-11) * abrégé * -----	1,2,4,5, 7-9	
X	WO 2014/059031 A2 (HARVARD COLLEGE [US]) 17 avril 2014 (2014-04-17) * page 1, ligne 19 - ligne 23 * * page 10, ligne 27 - page 11, ligne 11 * * page 75, ligne 16 - ligne 23 * * page 77, ligne 27 - page 78, ligne 12; revendications 1-3,8-10; exemple 7 * * page 63, ligne 21 - ligne 24 * -----	1,2,4, 7-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61P
X	WO 2017/079195 A1 (MITOBRIDGE INC [US]) 11 mai 2017 (2017-05-11) * page 1, alinéa 2 * * page 25, alinéa 4 * * page 28, alinéa 3 - page 29, alinéa 1 * * page 30, alinéa 1; revendication 1 * ----- -/--	1,2,4,5, 7,8	

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
25 juin 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

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement national

FA 876497
FR 1911696

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	PENBERTHY W TODD: "Pharmacological targeting of IDO-mediated tolerance for treating autoimmune disease", CURRENT DRUG METABOLISM, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, US, vol. 8, no. 3, 1 avril 2007 (2007-04-01), pages 245-266, XP009100720, ISSN: 1389-2002, DOI: 10.2174/138920007780362545 * page 255, colonne de droite, alinéa 2-3 *	1,7	
A,D	WO 2017/024255 A1 (METROBIOTECH LLC [US]; METRO INT BIOTECH LLC [US] ET AL.) 9 février 2017 (2017-02-09) * abrégé; revendications; exemples *	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
25 juin 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

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1911696 FA 876497

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 25-06-2020
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 2015069860 A1	14-05-2015	US 2016287621 A1	06-10-2016
		WO 2015069860 A1	14-05-2015
IN 201921037273 A1	11-10-2019		
WO 2014059031 A2	17-04-2014	US 2015265642 A1	24-09-2015
		WO 2014059031 A2	17-04-2014
WO 2017079195 A1	11-05-2017	US 2019085008 A1	21-03-2019
		WO 2017079195 A1	11-05-2017
WO 2017024255 A1	09-02-2017	AU 2016302005 A1	08-03-2018
		BR 112018002168 A2	18-09-2018
		CA 2994553 A1	09-02-2017
		CN 108137639 A	08-06-2018
		EA 201890435 A1	28-09-2018
		EP 3331894 A1	13-06-2018
		JP 2018522042 A	09-08-2018
		KR 20180039658 A	18-04-2018
		US 2017189434 A1	06-07-2017
		US 2017290850 A1	12-10-2017
		US 2018147227 A1	31-05-2018
		WO 2017024255 A1	09-02-2017

EPO FORM P0465