

⑬ **RÉPUBLIQUE FRANÇAISE**
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ **N° de publication :** **2 585 953**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

⑫ **N° d'enregistrement national :** **86 11376**

⑮ **Int Cl⁴ :** **A 61 K 37/50, 35/72.**

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

⑲ **Date de dépôt :** 6 août 1986.

⑳ **Priorité :** CH, 6 août 1985, n° 3363/85-3.

⑳ **Date de la mise à disposition du public de la demande :** BOPI « Brevets » n° 7 du 13 février 1987.

㉑ **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

⑴ **Demandeur(s) :** Société dite : SEUREF A.G. — LI.

⑵ **Inventeur(s) :** Pierre-Noël Brasey.

⑶ **Titulaire(s) :**

⑷ **Mandataire(s) :** Cabinet de Boisse.

⑸ **Composition pharmaceutique pour l'administration orale contenant de l'ubiquinone et procédé.**

⑹ **L'invention se rapporte aux compositions pharmaceutiques.**

Elle concerne une composition douée d'activité métabolique tissulaire, destinée à l'administration orale, caractérisée en ce qu'elle contient une coenzyme choisie dans la série des ubiquinones (coenzyme Q de 1 à 10) ou un mélange de celles-ci, et un extrait de levure sec.

Application dans l'industrie pharmaceutique.

FR 2 585 953 - A1

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques douées d'activité métabolique tissulaire, destinées à une administration orale, contenant une coenzyme choisie dans la série des ubiquinones (Coenzyme Q de 1 à 10), plus particulièrement la Coenzyme Q₁₀, et de l'extrait sec de levure de bière.

La levure de bière séchée et débarrassée des substances amères est une source naturelle d'acides aminés essentiels et de vitamines du complexe B. En général, 1 g de levure contient environ 40% de protéines, 0,12 mg de chlorhydrate de thiamine, 0,04 mg de riboflavine, 0,25 mg d'acide nicotinique, de la pyridoxine et de l'acide pantothénique. Il contient également un certain nombre d'enzymes (zymase, sucrase, maltase, etc) et des nucléines, de la peptone et également de nombreux composés gras, en particulier de la cérolène.

Une caractéristique de la levure de bière est de faciliter l'utilisation par l'organisme des complexes vitaminiques qu'elle contient, ainsi que d'apporter plusieurs enzymes qui sont nécessaires à la biochimie intestinale. La présence d'enzymes et de complexes vitaminiques B conduit, en cas de carence en ceux-ci, à une activation des processus glycolytiques et à un plus grand

apport énergétique aux cellules et tissus.

La production d'ATP est basée sur des processus glycolytiques et une phosphorylation oxydative, mais on doit également tenir compte du fait que l'utilisation de l'oxygène ainsi que la production d'énergie au niveau des mitochondries dépendent de la présence de Coenzyme Q₁₀.

La Coenzyme Q₁₀ est biochimiquement connue comme étant un composant redox de la chaîne respiratoire et des mécanismes de phosphorylation oxydative qui lui sont associés. La Coenzyme Q₁₀ joue un rôle essentiel dans le transfert mitochondrial des électrons entre le flavoprotéine et les systèmes de cytochrome dans la production d'ATP. Une carence en Coenzyme Q₁₀, ainsi qu'une déficience des systèmes enzymatiques associés à la glycolyse et à la phosphorylation oxydative, tels que ceux dépendant des vitamines du complexe B, a été mise en évidence dans différents états pathologiques, principalement sur les systèmes énergétiques musculaires.

Ces dérèglements se produisent principalement pendant la sénescence, l'athérosclérose, l'insuffisance myocardique, la mauvaise vascularisation cérébrale, et, dans le cas de besoins énergétiques accrus, comme par exemple pendant la croissance, les efforts musculaires, etc.

Dans toutes ces circonstances, un apport exogène en complexe vitaminique B naturel et en Coenzyme Q₁₀ s'est avéré utile (K. Folkers et coll. IV Int. Symp. on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Munich 1983), comme cela a été récemment mis en évidence (S.A. Mortensen et coll., Drugs Exptl. Clin. Res. 1984; K. Folkers et coll., Internat. J. Vit. Res. 40-380-1970).

Bien que l'on connaisse les utilisations thérapeutiques du complexe vitaminique B ainsi que de la levure, l'action bienfaisante de la Coenzyme Q₁₀, en particulier dans l'insuffisance myocardique, l'hypertension et un état

consécutif à un infarctus, et son action favorisant les performances énergétiques musculaires n'a été mise en évidence que récemment (Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q - K. Folkers, G. Yamamura Editeurs - Vol. 3 -
5 Elsevier/north Holland Biomedical Press 1981).

Outre le fait qu'elle intervient dans les interactions biochimiques ci-dessus, la levure de bière peut apporter les amino-acides, les substances grasses et les enzymes qui favorisent l'absorption de Coenzyme Q₁₀ par
10 le tractus intestinal et sa biosynthèse.

La liposolubilité de la Coenzyme Q₁₀ et le rôle d' amino-acides tels que la tyrosine dans sa biosynthèse sont en fait connus, de même que les difficultés rencontrées pour parvenir à une absorption efficace de la
15 Coenzyme Q₁₀ par voie orale.

La levure de bière, outre le fait qu'elle contient, entre autres amino-acides, de la tyrosine, est également riche en vitamines et en matières grasses.

L'association de la Coenzyme Q₁₀ et de l'extrait
20 de levure a fait montre d'un étonnant effet de synergie sur les activités métaboliques et énergétiques exercées par la Coenzyme Q₁₀ ainsi que sur son absorption dans l'intestin.

En fait, une activité synergique étonnante entre
25 l'extrait de levure et la Coenzyme Q₁₀ a été mise en évidence à la fois dans l'adaptation à l'effort musculaire prolongé et dans la protection du myocarde contre les effets toxiques de l'anoxie, et dans l'augmentation des concentrations hématiques et tissulaires de la Coenzyme
30 Q 10.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention, qui contiennent une association de Coenzyme Q₁₀ et d'extrait de levure, permettent par conséquent d'obtenir des effets pharmacologiques et thérapeutiques inattendus, dus à une
35 action synergique que l'on ne pourrait pas envisager sur

la base des données connues jusqu'à présent, et qui ne pourrait pas non plus résulter de la simple addition des effets des composants seuls.

La validité de la présente invention ne dépend en aucune façon de l'exactitude des mécanismes biologiques susmentionnés.

Toxicologie et pharmacologie

La faible toxicité et la bonne tolérance de la Coenzyme Q₁₀ et de l'extrait sec de levure sont bien connues.

Des essais effectués pour déterminer si la DL₅₀ de la Coenzyme Q₁₀ par voie orale serait affectée par l'administration d'extrait de levure, ou inversement, ont établi l'absence de changements, même par administration orale au rat et à la souris de doses supérieures à 5 g/kg d'un mélange 1:2 des deux composés.

Egalement, des essais de toxicité chronique effectués sur le rat, en administrant par voie orale 1 g/kg d'un mélange des deux composés dans des rapports de 1:1 - 1:20 - 1:100 pendant 3 mois consécutifs, n'ont fait apparaître aucun effet toxique ni de symptômes d'intolérance sur le poids corporel et sur les différents paramètres hémochromocytométriques ou hématochimiques.

Essais sur l'absorption orale de Coenzyme Q₁₀

Dans ces essais, on mesure l'absorption orale de la Coenzyme Q₁₀ seule ou en association à de l'extrait sec de levure. Les essais sont conduits sur des rats mâles Wistar, ayant jeûné pendant 12 heures, et la mesure des concentrations en Coenzyme Q₁₀ est effectuée dans le sang, le coeur, le foie, les reins à des temps s'échelonnant de 0,5 à 8 heures après l'administration. Le dosage est effectué par chromatographie gazeuse, selon K. Abe et coll. (Proc. Int. Symp. Biomedical and Clinical Aspects of

Coenzyme Q₁₀, Austin Gen. 1981). Les résultats indiqués sur le Tableau 1 démontrent que l'association d'extrait sec de levure de bière et de Coenzyme Q₁₀ améliore étonnamment l'absorption orale de Coenzyme Q₁₀. Les concentrations hématiques et tissulaires de Coenzyme Q₁₀ dans le groupe d'animaux traités par l'association selon l'invention étaient toutes deux étonnamment supérieures à celles mesurées dans le groupe d'animaux ayant reçu la Coenzyme Q₁₀, seule.

10 Essais sur l'exercice musculaire

L'entraînement à l'exercice musculaire et à une plus grande résistance à la fatigue est associé à une augmentation de l'activité enzymatique des mitochondries. Les essais sont conduits sur des groupes de rats mâles Sprague-Dawley, dont un groupe est le groupe témoin, un autre est soumis à un exercice musculaire pendant 7 ou 30 jours, tandis que d'autres groupes sont soumis à un exercice musculaire pendant 7 ou 25 jours, en même temps qu'à un traitement oral quotidien avec 10 g/kg de Coenzyme Q₁₀, ou avec 2,5 g/kg de levure sèche ou avec l'association de l'invention, aux mêmes doses. L'exercice musculaire a été effectué au moyen d'un dispositif Rotarod, 20 m/min, pendant 120 minutes quotidiennement. 7 ou 25 jours plus tard, les animaux ont été sacrifiés, leurs muscles gastrocnémiens des pattes ont été isolés, homogénéisés et soumis à une centrifugation différentielle pour mesurer l'activité enzymatique des mitochondries au spectrophotomètre, selon L.B. Oscai et coll. (J. Biol. Chem. 246-6968-1971).

30 Les résultats figurant au Tableau 2 montrent que le traitement par la Coenzyme Q₁₀ et la levure de bière, déjà au bout de 7 jours d'exercice musculaire et même après 30 jours, aboutit à une augmentation de l'activité enzymatique des mitochondries étonnamment supérieure à celle

manifestée après administration de Coenzyme Q₁₀ ou d'extrait sec de levure seul, ou que l'on peut attendre de la simple addition des deux effets.

Essais sur l'anoxie du myocarde

- 5 Dans ces essais, des états anoxiques du myocarde ont été provoqués par l'injection intraveineuse de 1 unité/kg de pitressine chez le rat. Le spasme coronarien provoqué par la pitressine conduit à une moindre oxygénation du myocarde et à l'apparition d'ondes T typiques de l'asphyxie
- 10 dans l'électrocardiogramme. Un groupe choisi de rats mâles Wistar a préalablement reçu par voie orale 5 g/kg de levure sèche ou 1 g/kg de Coenzyme Q₁₀, chaque jour pendant 7 jours consécutifs. Un autre groupe a reçu les deux composés associés. Au bout de 7 jours de traitement,
- 15 l'injection de pitressine a provoqué l'apparition d'ondes T de l'asphyxie, qui étaient inchangées dans le groupe traité par la levure seulement, et réduites d'environ 50% dans le groupe traité par la Coenzyme Q₁₀ seule, tandis que ces ondes ne sont presque pas apparues dans le groupe
- 20 traité par l'association de Coenzyme Q₁₀ et de levure. Un puissant effet synergique des deux composants de l'association a ainsi été démontré également dans cet essai.

TABLEAU I - Concentrations hématiques et tissulaires en Coenzyme Q₁₀ (100 mg/kg) par administration orale au rat, seule ou en association avec de la levure de bière sèche (2,5 g/kg).

Les valeurs sont exprimées en µg/ml ou en µg/g.

A = Coenzyme Q₁₀ administrée seule.

B = Coenzyme Q₁₀ administrée avec l'extrait sec de levure.

| | TEMPS DEPUIS L'ADMINISTRATION (minutes) | | | | | |
|----------|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 0 | 30 | 60 | 120 | 180 | 360 |
| Plasma A | - | 0,10 | 0,320 | 0,815 | 0,980 | 0,920 |
| B | - | 0,25 | 0,525 | 1,114 | 1,730 | 1,600 |
| Rein A | 14,80 | 18,63 | 18,85 | 19,15 | 15,70 | 15,90 |
| B | 14,22 | 20,55 | 22,60 | 20,18 | 18,60 | 18,25 |
| Foie A | 10,40 | 11,60 | 13,15 | 20,65 | 22,85 | 20,15 |
| B | 10,75 | 12,50 | 14,70 | 27,10 | 30,95 | 30,70 |
| Coeur A | 12,15 | 14,22 | 14,85 | 13,40 | 12,75 | 12,50 |
| B | 12,55 | 18,40 | 19,62 | 16,85 | 14,29 | 13,22 |

TABEAU 2

| Traitement | Nombre de jours d'exercice | (*) Citrate-synthétase | Isocitrate-déshydrogénase | Succinate-déshydrogénase |
|---|----------------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Témoins | Pas d'exercice | 20,2 ± 1,7 | 2,22 ± 0,16 | 3,15 ± 0,19 |
| Témoins | 7 | 21,4 ± 1,9 | 2,40 ± 0,19 | 3,56 ± 0,13 |
| Témoins | 30 | 30,7 ± 2,1 | 3,75 ± 0,11 | 5,05 ± 0,20 |
| Coenzyme Q ₁₀ 10 mg/kg | Pas d'exercice | 22,4 ± 2,9 | 2,70 ± 0,15 | 3,80 ± 0,17 |
| Coenzyme Q ₁₀ 10 mg/kg | 7 | 36,4 ± 3,1 | 3,55 ± 0,21 | 5,15 ± 0,21 |
| Extrait sec de levure 500 mg/kg | Pas d'exercice | 19,9 ± 2,3 | 2,40 ± 0,20 | 3,20 ± 0,23 |
| Extrait sec de levure 500 mg/kg | 7 | 21,7 ± 1,8 | 3,90 ± 0,18 | 3,85 ± 0,22 |
| Coenzyme Q ₁₀ 10 mg/kg + extrait sec de levure 500 mg/kg | Pas d'exercice | 27,2 ± 1,9 | 2,90 ± 0,23 | 3,90 ± 0,20 |
| Coenzyme Q ₁₀ 10 mg/kg + extrait sec de levure 500 mg/kg | 7 | 40,1 ± 1,7 | 5,2 ± 0,25 | 6,64 ± 0,30 |

(*) Les activités enzymatiques sont exprimées en μM de substrat utilisé par minute/g de poids.

Un aspect principal de la présente invention concerne l'application prophylactique et thérapeutique de l'association de Coenzyme Q₁₀ et de levure.

5 La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant une coenzyme, de préférence la Coenzyme Q₁₀, et de la levure sèche de bière, dans un rapport de 1:1 à 1:10 000, éventuellement additionnées de vitamines du groupe B ou d'autres vitamines ou sels, et d'excipients classiques.

10 La composition de l'invention peut être formulée sous une forme solide, semi-solide ou liquide, pour l'administration orale en thérapie humaine ou animale. Elle peut, notamment, être formulée sous la forme de capsules, pilules enrobées de sucre, comprimés, granulés, sirops ou
15 ampoules.

Des exemples non limitatifs de compositions pharmaceutiques formulées selon des techniques pharmaceutiques classiques sont donnés ci-après :

Comprimés ou capsules contenant :

20 Coenzyme Q₁₀ 0,1 mg + extrait sec de levure de bière 150 mg
 Coenzyme Q₁₀ 1 mg + extrait sec de levure de bière 300 mg
 Coenzyme Q₁₀ 5 mg + extrait sec de levure de bière 300 mg
 Coenzyme Q₁₀ 50 mg + extrait sec de levure de bière 300 mg
 Coenzyme Q₁₀ 100 mg + extrait sec de levure de bière 300 mg

25 Ampoules de sirop et/ou granulés

Coenzyme Q₁₀ 1 mg + extrait sec de levure de bière 200 mg
 + Vit. B₁ 0,01 mg
 Vit. B₂ 0,05 mg
 Vit. B₆ 0,05 mg
 30 Vit. B₁₂ 0,01 mg
 Sels minéraux

ou Coenzyme Q₁₀ 5 mg + extrait sec de levure de bière 200 mg
 + Vit. B₁ 0,01 mg
 Vit. B₂ 0,05 mg
 35 Vit. B₆ 0,05 mg
 Vit. B₁₂ 0,01 mg

ou Coenzyme Q₁₀ 10 mg + extrait sec de levure de bière 200 mg

+ Vit. B₁ 5 mg
Vit. B₂ 5 mg
Vit. B₆ 10 mg
Vit. B₁₂ 0,5 mg
Vit. A 500 U.I.
Vit. E 5 mg
Vit. C 100 U.I.
Vit. D 100 U.I.

5

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique douée d'activité métabolique tissulaire, destinée à l'administration orale, caractérisée en ce qu'elle contient une coenzyme choisie dans la série des ubiquinones (Coenzyme Q de 1 à 10) ou un mélange de celles-ci, et un extrait de levure sec.
5
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'ubiquinone est la Coenzyme Q₁₀.
- 10 3. Composition pharmaceutique selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que l'extrait de levure est de l'extrait de levure de bière, exempt de substances amères.
- 15 4. Composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le rapport en poids Coenzyme Q₁₀ : extrait sec de levure est dans l'intervalle de 1:1 à 1:10 000.
- 20 5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle est sous forme solide, semi-solide ou liquide, pour une administration orale en thérapie humaine et/ou animale, afin d'améliorer l'absorption orale de la Coenzyme Q₁₀ et son activité métabolique dans le cas de fatigue musculaire, d'anoxie tissulaire, de sénescence et dans les troubles
25 associés à une altération de la biochimie intestinale.
6. Composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de capsules, de pilules enrobées de sucre, de comprimés, de granulés, de sirop ou d'ampoules à usage oral.
- 30 7. Procédé destiné à améliorer l'absorption orale de la Coenzyme Q₁₀ et son activité métabolique, caractérisé en ce qu'il consiste à associer la Coenzyme Q₁₀ à de l'extrait sec de levure.