(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COURBEVOIE

(11) **N° de publication :** ***3 152 120***

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

(21) **N° d'enregistrement national :** **23 08767**

(51) Int Cl[8] : ***A 61 K 33/08*** *(2023.01), A 61 K 31/441, 47/38, A 61 P 25/22*

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 18.08.23.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 21.02.25 Bulletin 25/08.

(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) :** *URGO RECHERCHE INNOVATION ET DEVELOPPEMENT SAS* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** STOECKLIN Florian et MERLET Lucie.

(73) **Titulaire(s) :** URGO RECHERCHE INNOVATION ET DEVELOPPEMENT SAS.

(74) **Mandataire(s) :** Produlaire(s)

(54) **Produit de combinaison à libération prolongée pour aider à la relaxation et diminuer l'irritabilité.**

(57) La présente invention a pour objet un produit de combinaison à libération prolongée comprenant à titre de substances actives, au moins du magnésium et de la vitamine B6 pour aider à la relaxation et/ou diminuer l'irritabilité. L'invention concerne enfin l'utilisation d'un produit de combinaison tel que précédemment défini pour le traitement ou la prévention du stress et diminuer l'irritabilité.

FR 3 152 120 - A1

Description

Titre de l'invention : Produit de combinaison à libération prolongée pour aider à la relaxation et diminuer l'irritabilité

Domaine technique

[0001] La présente invention a pour objet un produit de combinaison à libération prolongée comprenant à titre de substances actives, au moins du magnésium et de la vitamine B6 pour aider à la relaxation et/ou diminuer l'irritabilité. L'invention concerne enfin l'utilisation d'un produit de combinaison tel que précédemment défini pour le traitement ou la prévention du stress et diminuer l'irritabilité.

[0002] ARRIERE PLAN

[0003] Le stress est une réaction normale du corps à des contraintes de l'environnement. S'il est temporaire le stress peut être positif, mais s'il dure trop longtemps il peut jouer sur la santé.

[0004] L'origine d'un stress peut être multiple, il est dû à ce qu'on appelle des facteurs de stress ou « stresseurs ». C'est un sentiment de tension physique ou émotionnelle normal. Il existe deux types de stress :

[0005] - Le stress aigu qui disparait rapidement. C'est le stress qui, par exemple, aide le corps à augmenter ses performances ou à s'adapter à une situation nouvelle.

[0006] - Le stress chronique qui, lui, dure un certain temps. Il est dû à des problèmes plus profonds. Tout stress durant plusieurs semaines ou mois est qualifié de stress chronique.

[0007] Le corps réagit au stress via la libération d'hormones qui vont jouer sur le cerveau, les muscles et les battements cardiaques. A court terme, ces réactions sont bénéfiques pour le corps et le protègent car elles permettent à l'être humain de gérer et de surmonter la situation due au stress. En revanche, si le stress perdure, le corps humain reste perpétuellement en état d'alerte malgré l'absence de danger.

[0008] La libération continue des hormones et l'activation du cerveau, des muscles et du cœur peuvent alors engendrer des risques pour la santé comme une forte tension, des problèmes cardiaques, de l'anxiété, de la dépression, ou des problèmes de peau.

[0009] La présente invention porte sur une composition à libération prolongée pour aider à la gestion du stress, à la relaxation et à diminuer l'irritabilité chez l'adulte ou chez l'enfant, de préférence chez l'adulte.

[0010] Il existe sur le marché un certain nombre de produits pour pallier les problèmes de relaxation ou d'irritabilité. Parmi ces produits, on peut citer à titre d'exemple les produits commercialisés par Opella Healthcare sous la dénomination commerciale MagnéVieB6 à base de magnésium sous forme de citrate de magnésium anhydre et de

la vitamine B6. Ce produit contient comme excipient du lactose et ne convient donc pas à l'ensemble de la population. Le produit Mag2 24h de Cooper qui se présente sous la forme d'un produit bicouche dont la première couche contient de la vitamine B6 et de la vitamine B12 à libération immédiate et la seconde couche contient du magnésium, sous forme d'oxyde de magnésium, à libération prolongée. Le produit Formag commercialisé par Pileje est quant à lui à base de magnésium, sous forme d'oxyde de magnésium, de taurine et vitamine B6.

[0011] Aucun des produits proposés ne contient l'association spécifique objet de la présente invention, dans les mêmes quantités et avec une libération prolongée de l'ensemble des actifs.

[0012] Ces produits, bien que contenant du magnésium en association avec de la vitamine B6, n'apportent pas entière satisfaction en termes d'apaisement, de résistance au stress, de relaxation, et/ou d'aide à diminuer l'irritabilité. Le produit de combinaison de la présente invention apporte un effet apaisant pour faire face au stress mais également pour diminuer l'irritabilité. Le produit selon la présente invention est sans effet secondaire ni accoutumance. Le produit de combinaison selon la présente invention contribue à aider à l'apaisement, la relaxation et diminue l'irritabilité.

[0013] Le produit de combinaison selon l'invention présente l'avantage d'avoir en une seule prise (un comprimé par jour), au moins 80% des apports journaliers recommandés en magnésium, 100% des apports journaliers recommandés en vitamine B6 ainsi qu'une libération prolongée d'au moins 6 heures, le tout avec des ingrédients d'origine naturelle.

[0014] Le produit selon la présente invention présente également l'avantage de ne contenir, de préférence, aucun allergène et d'être, préférentiellement, sans lactose, sans gluten, sans conservateur, sans colorant ou arôme artificiel, adapté aux régimes végétariens et végan.

[0015] Le produit de la présente invention présente une galénique adaptée à l'enfant de plus de 12 ans et à l'adulte, de préférence sous forme d'un comprimé.

Résumé de l'invention

[0016] La présente invention se rapporte à un produit de combinaison à libération prolongée, comprenant au moins :

i. Du magnésium,
ii. De la vitamine B6
iii. De l'hydroxypropylmethylcellulose présentant une viscosité comprise entre 10 000 mPas et 20 000mPas

Dans un milieu physiologiquement acceptable.

[0017] La présente invention se rapporte à un produit de combinaison à libération prolongée,

comprenant au moins :

i. Du magnésium,

ii. De la vitamine B6

iii. De l'hydroxypropylmethylcellulose présentant une viscosité comprise entre 10 000 mPas et 20 000mPas

pour aider à la gestion du stress, à la relaxation, et/ou à la diminution de l'irritabilité.

[0018] La présente invention se rapporte également à un produit de combinaison, comprenant à titre de substances actives, au moins :

[0019] (i) Du magnésium,

[0020] (ii) De la vitamine B6

[0021] De l'hydroxypropylmethylcellulose présentant une viscosité comprise entre 10 000 mPas et 20 000mPas

[0022] pour son utilisation dans le traitement ou la prévention du stress.

[0023] Dans certains modes de réalisation, le produit de combinaison selon l'invention comprend, en plus du magnésium et de la vitamine B6, à titre de substances actives :

- Des plantes ou extraits de plantes, tels que par exemple de la fleur d'oranger, la lavande, la marjolaine, la valériane le houblon, la gentiane, la rhodiole, la mélisse et/ou la passiflore,
- Des vitamines et minéraux, tels que par exemple la vitamine D, les vitamines du groupe B, telles que la vitamine B12, des minéraux tels que le calcium
- Des acides aminés ou dérivés d'acides aminés, tels que par exemple le tryptophane

[0024] Dans certains modes de réalisation de l'invention, le produit de combinaison selon l'invention peut se présenter sous la forme d'une composition unique contenant au moins à titre de substances actives :

- de 200 à 600 mg, de préférence 300 à 400 mg de magnésium
- de 0,5 à 4 mg, de préférence 1 à 3 mg de vitamine B6
- de 45 à 50 mg d'hydroxypropylméthylcellulose présentant une viscosité comprise entre 10 000 mPas et 20 000mPas

dans un milieu physiologiquement acceptable

[0025] Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, le produit de combinaison est caractérisé en ce que les ingrédients (i), (ii), (iii) sont dans milieu adapté à l'administration par voie orale. De manière préférentielle, le produit de combinaison se présente sous la forme d'un comprimé.

[0026] Lorsqu'il est utilisé pour le traitement thérapeutique du stress, le produit de combinaison suivant la présente invention, est notamment destiné à des adultes ou des enfants, préférentiellement les enfants de plus de 12 ans.

[0027] Selon un mode de réalisation préféré, le magnésium se présente sous la forme

d'oxyde de magnésium.

Description des modes de réalisation

[0028] i. Dans la présente invention, la demanderesse a mis en évidence que l'association d'au moins (i) le magnésium, (ii) la vitamine B6 et (iii) l'hydroxypropylmethylcellulose présentant une viscosité comprise entre 10 000 mPas et 20 000mPas permettait une libération prolongée du magnésium et de la vitamine B6 permettant d'aider à la gestion du stress et de la relaxation et/ou à diminuer l'irritabilité sur la durée.

[0029] **Le magnésium**

[0030] Le corps ne produit pas de magnésium et doit le puiser dans l'alimentation. Le magnésium est mal assimilé par l'organisme, et ne peut être stocké. Il est naturellement relâché dans les selles ou les urines.

[0031] Un supplément en magnésium pourrait diminuer l'anxiété chez certaines personnes. D'autres troubles peuvent être consécutifs à un manque de magnésium, notamment dépression, spasmes musculaires, crampes, insomnie et ostéoporose.

[0032] Le magnésium intervient dans plus de 400 réactions biochimiques. Il est notamment impliqué dans le transport osmotique du glucose, le transport insulinique du glucose et dans toutes les étapes de la production d'énergie. Mécanisme majeur d'activation biochimique, consistant à ajouter un groupe de phosphate à une protéine, le magnésium est cofacteur de la phosphorylation. Il est également acteur de l'homéostasie, mécanisme permettant la conservation d'un équilibre intérieur (cellule, rythme cardiaque, miction, digestion, température corporelle, etc.) et cofacteur indispensable de la polymérisation des acides nucléiques.

[0033] Le corps humain adulte contient environ 24 grammes (1 mol) de magnésium, une moitié se trouvant dans les os et l'autre dans les tissus mous. Le sérum ne contient qu'environ 0,3 % du magnésium corporel, raison pour laquelle les concentrations sériques ne sont pas utilisables pour diagnostiquer la carence en magnésium.

[0034] Le rôle du magnésium dans l'organisme :

[0035] -la formation des os et des dents, avec le calcium et le phosphore

[0036] -favorise la fixation du calcium sur l'os

[0037] - action sur la croissance

[0038] - la transmission de l'influx nerveux

[0039] - favorise la plasticité cérébrale et évite le déclin de la mémoire

[0040] - la contraction musculaire, rythme cardiaque

[0041] - de contribuer aux mécanismes de défense immunitaire

[0042] - lutte contre le stress, effet sédatif (relaxant musculaire)

[0043] - à forte concentration, lutte contre la constipation par action osmotique et sti-

mulation motrice locale

[0044] - lutte contre la lithiase oxalo-calcique

[0045] - anti-allergique

[0046] - anti-inflammatoire

[0047] - anti-agrégant plaquettaire (rôle protecteur contre les thromboses)

[0048] - radioprotecteur

[0049] - régulateur thermique

[0050] - catalyse de nombreuses réactions métaboliques (catalyse enzymatique, synthèses glycogénique et protéique, transfert du phosphate, etc.).

[0051] - lutte contre l'insomnie

[0052] - Il est essentiel au développement et à la prolifération des lymphocytes T.

[0053] - Il a un fort effet vasodilatateur et bronchodilatateur.

[0054] Signes de carence en magnésium (hypomagnésémie) :

[0055] Le déficit en magnésium, qui concerne une majorité de la population est la première cause de fatigue, et d'anxiété. Mais il est également un facteur important dans les troubles suivants :

- stress (psychologique, allergique, digestif, respiratoire, oxydatif, toxique, inflammatoire...)
- hyperexcitabilité neuromusculaire : crises de tétanie se caractérisant par la contracture des membres supérieurs (mains d'accoucheur) et du visage ;
- les manifestations chroniques sont le signe de Chvostek (= la percussion de la bouche provoque une contracture de la lèvre supérieure) et le signe de Trousseau (= un garrot au niveau du bras provoque une contracture de la main);
- troubles immunologiques ;
- atteintes cardio-vasculaires et, dans les cas extrêmes, infarctus ;
- fatigabilité musculaire ;
- troubles digestifs : diarrhées, nausées et anorexie ;
- irritabilité, nervosité, insomnie ;
- crampes, tremblements ;
- myoclonies (= contractions musculaires brèves et involontaires, entraînant ou non un mouvement) ;
- syndrome confusionnel ;
- crises comitiales (= crises d'épilepsie) le plus souvent convulsives ;
- problèmes au cours de la gestation, pour la mère et le fœtus ;
- dérèglement du système thermique du corps (en plein été, on a la sensation qu'il fait terriblement froid).
- spasmophilie

[0056] Selon un mode de réalisation préférée de la présente invention, le magnésium se présente sous la forme d'oxyde de magnésium. En effet, lorsqu'il est utilisée sous cette forme, le magnésium est plus concentré et permet donc d'avoir d'avoir plus de place dans la formule pour l'ajustement de la libération prolongée.

– Selon un mode de réalisation préférée de la présente invention, le magnésium est présent dans la composition selon l'invention en une teneur de 200 à 600 mg, de préférence 300 à 400 mg de magnésium par composition unique.

[0057] **La vitamine B6**

[0058] La vitamine B6 est une vitamine hydrosoluble existant sous plusieurs formes, le phosphate de pyridoxal étant sa forme biologiquement active, en tant que cofacteur intervenant dans plusieurs réactions du métabolisme des acides aminés, notamment des transaminations, désaminations et décarboxylations. Le phosphate de pyridoxal intervient également dans la réaction d'hydrolyse du glycogène en glucose.

[0059] La vitamine B6 est connue sous sept formes différentes, interconvertibles entre elles hormis la dernière :

[0060] 1. pyridoxine (PN), forme sous laquelle la vitamine B6 est administrée en complément alimentaire,

[0061] 2. phosphate de pyridoxine (PNP),

[0062] 3. pyridoxal (PL),

[0063] 4. phosphate de pyridoxal (PLP), forme biologiquement active (distribuée comme supplément vitaminique « P-5-P »),

[0064] 5. pyridoxamine (PM),

[0065] 6. phosphate de pyridoxamine (PMP),

[0066] 7. acide 4-pyridoxique (PA), catabolite excrété par voie urinaire.

[0067] La vitamine B6 participe à la transformation du tryptophane en vitamine B3, et au métabolisme des lipides et des acides aminés (décarboxylation et transamination). Le phosphate de pyridoxal permet la conversion du glycogène en glucose (Glucose-1-Phospate) par la Glycogène phosphorylase.

[0068] La vitamine B6 participe également à la biosynthèse de la sérotonine.

[0069] Elle est présente en quantités importantes dans les volailles, les foies (bœuf, agneau, veau), les bananes, les différentes formes de choux, les tomates, les épinards, les pommes de terre…

[0070] Associée à la cystine, elle est administrée pour faciliter le développement des phanères (cheveux, ongles...).

[0071] Selon un mode de réalisation préférée de la présente invention, la vitamine B6 est présente dans la composition selon l'invention en une teneur de 0,5 à 4 mg, de préférence 1 à 3 mg de vitamine B6 par composition unique.

[0072] **L'hydroxypropylméthylcellulose ou Hypromellose à haute viscosité**

[0073] L'hypromellose (INN), abrégé de hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), est un éther de cellulose, inerte, viscoélastique utilisé comme collyre en goutte pour les yeux, ainsi qu'en excipient de médicaments par voie orale, dans des produits commerciaux, ou comme additif alimentaire.

[0074] Comme additif alimentaire, l'HPMC est un émulsifiant, épaississant et agent de suspension, et une alternative à la gélatine animale. Dans le Codex Alimentarius, son code (E) est E464.

[0075] L'HPMC est solide et se présente sous forme de poudre de couleur de blanc cassé léger à beige. Le composé forme des colloïdes solubles dans l'eau. Censé être non toxique, cet ingrédient est combustible et peut réagir vigoureusement avec des agents oxydants.

[0076] L'HPMC dans une solution aqueuse, à la différence de la méthylcellulose, montre une propriété de gélification thermique : lorsque la solution chauffe jusqu'à une température critique, la solution se fige dans une situation de masse non fluide mais semi-souple. Généralement, cette température critique de semi-congélation est inversement proportionnelle à la fois à la concentration de la solution d'HPMC et à la concentration du groupe méthoxy au sein de la molécule d'HPMC (qui à son tour dépend à la fois du degré de substitution du groupe méthoxy et de la substitution molaire. C'est-à-dire, plus la concentration du groupe méthoxy est élevée, plus basse est la température critique. Le manque de souplesse ou la viscosité de la masse résultante, est, cependant, directement liée à la concentration du groupe méthoxy (plus la concentration sera élevée, plus la masse obtenue sera visqueuse ou moins de souple).

[0077] L'HPMC a été utilisée comme excipient dans des comprimés oraux et des formulations de gélules, où, selon la catégorie, il fonctionne comme agent de libération retardée d'un composé de médicament dans le tube digestif. Il est également utilisé en tant que liant et comme une composante des revêtements de comprimé.

[0078] L' HPMC :

- la viscosité ;
- le degré de substitution (DS) ;
- la substitution molaire (MS) ;
- la teneur en sel ;
- l'humidité.

Dans le cadre de la présente invention, l'HPMC présente une viscosité dans l'eau à 2% à 20°C comprise entre 10000mPas et 20000mPas.

[0079] Degré de substitution

[0080] Un degré de substitution est le niveau moyen de substitution de méthoxy de la chaîne de cellulose. Comme il y a un maximum de trois sites possibles de substitution avec chaque molécule de cellulose, cette valeur moyenne est un nombre réel entre 0 et 3.

Cependant, le degré de substitution est souvent exprimé en pourcentages.

[0081] Substitution molaire

[0082] La substitution molaire est le niveau moyen de substitution d'hydroxypropoxy de la chaîne de cellulose. Étant donné que la base d'hydroxypropoxy peut être attachée à chacune des chaînes latérales et ne requiert pas un site de substitution de base sur la molécule de cellulose, ce nombre peut être supérieur à 3. Cependant, la substitution molaire est également souvent exprimée en pourcentage.

[0083] Dans le cadre de la présente invention, le pourcentage « methoxy » de l'HPMC est compris entre 19 et 24%. Le pourcentage « hydroxypropy » est compris entre 7 et 12%.

[0084] Humidité

[0085] Étant donné que tous les éthers de cellulose sont hygroscopiques, ils absorbent l'humidité de l'entourage s'ils restent exposés hors de l'emballage d'origine. Ainsi, l'humidité doit être vérifiée et le poids corrigé afin de s'assurer qu'une quantité suffisante de matière active sèche est attribuée pour l'utilisation. L'humidité est contrôlée par pesée d'un échantillon de X grammes sur une balance de laboratoire, et le séchage de l'échantillon dans une étuve à 105 °C pendant deux heures, suivie d'une pesée de l'échantillon à nouveau sur la même balance.

[0086] Selon un mode de réalisation préférée de la présente invention, l'hydroxypropylméthylcellulose est présente dans la composition selon l'invention en une teneur de 45 à 50 mg d'hydroxypropylméthylcellulose par composition unique.

[0087] **Milieu physiologiquement acceptable**

[0088] Un milieu physiologiquement acceptable est un milieu n'ayant aucun effet toxique ou préjudiciable dans les conditions d'utilisation et inerte vis-à-vis des ingrédients actifs du produit de combinaison. Un tel milieu peut par exemple comprendre différents adjuvants selon sa finalité thérapeutique ou cosmétique, comme de façon non limitative, des arômes, des colorants, des charges, des conservateurs, des diluants, des agents mouillants ou de suspension, etc. De tels milieux peuvent également permettre une libération immédiate, modifiée ou retardée de l'un ou l'autre des ingrédients actifs.

[0089] Le milieu physiologiquement acceptable peut être composé d'eau, de purée et/ou jus de fruits, des texturants, des émulsifiants, des colorants, des conservateurs, des arômes, du sucre ou des sucres.

[0090] Par « purée et/ou jus de fruits », on entend une préparation plus ou moins liquide, en particulier selon la nature du fruit et/ou la finesse du broyage, préparée par broyage, pressage ou autre procédé d'extraction d'un ou plusieurs fruits et éventuellement concentration du broyat obtenu et/ou séparation (notamment filtration) des pépins, akènes et/ou de tout ou partie de la pulpe, et/ou flash pasteurisation.

[0091] Les fruits peuvent être choisis parmi : la pomme, la banane, la fraise, la pêche, la

framboise, la mûre, la mangue, le kiwi, la myrtille, le cassis, la groseille, l'orange, la cerise, la figue, la poire, l'abricot, la noix de coco, le fruit de la passion, la goyave, la papaye, le melon, le litchi, l'ananas, le citron, la mandarine, la mirabelle, le pamplemousse, le raisin, la rhubarbe et leurs mélanges, sans que cette liste soit exhaustive.

[0092] Par « texturants », on entend les composés qui modifient la texture des produits dans lesquels ils sont incorporés. Des exemples de texturants sont : les farines de guar et de caroube ; les gommes arabique, de xanthane et de gellane ; les carraghénanes ; les amidons (natifs ou modifiés) ; la cellulose microcristalline ; la gélatine ; la pectine ; les alginates (E400 à E405) ; l'agar-agar ; et leurs mélanges. Par « émulsifiants », on entend des composés amphiphiles caractérisés par leur valeur de HLB (Hydrophile Lipophile Balance), notamment susceptibles de stabiliser des émulsions huile-dans-eau (particulièrement intéressant si l'on souhaite ajouter, par exemple, des actifs liposolubles tels que les vitamines liposolubles. Des exemples d'émulsifiants alimentaires sont la lécithine et ses dérivés présents notamment dans le jaune d'œuf ; les mono- et diglycérides d'acides gras ; et le polysorbate 80.

[0093] Par « colorants », on entend des composés d'origine naturelle ou synthétique susceptibles de conférer à eux seuls une coloration à la composition. Des exemples de colorants alimentaires sont connus en Europe sous les codes E100 à E180. Dans le cadre de la présente invention, le produit de combinaison est préférentiellement sans colorants artificiels.

[0094] Par « conservateurs », on entend des composés inhibant la prolifération des microorganismes, en particulier de levures et/ou moisissures et/ou bactéries, en particulier Staphylococcus Aureus, dans la composition. Des exemples de conservateurs alimentaires sont l'acide sorbique et ses sels (E200 à E203: l'acide benzoïque et ses sels (E210 à E219) ; les sulfites et dérivés (E220 à E228) ; la natamycine ; la nisine ; et leurs mélanges. De préférence, la composition selon l'invention ne comprend aucun conservateur.

[0095] Par « arômes », on entend des composés d'origine naturelle ou synthétique susceptibles à eux seuls de modifier le goût de la composition. Des exemples d'arômes sont l'abricot, l'ananas, la banane, le cassis, la cerise, le citron, le lime, la fraise, la framboise, les fruits de la passion, la mandarine, la menthe, l'orange, la pistache, la poire, le réglisse, la rose, l'anis, la myrtille, la cannelle, le gingembre, le pamplemousse, la pomme, le kiwi, le lychee, le melon, la noix de coco, la pêche, la groseille, la goyave, la grenadine, la mangue, la mûre, la papaye, la vanilline, l'extrait naturel de vanille, les huiles essentielles et leurs mélanges. Dans le cadre de la présente invention, le produit de combinaison est préférentiellement sans arômes artificiels.

[0096]

[0097] Par sucre ou sucres, on entend, au sens de la présente invention, tout hydrate de

carbone édulcorant, de préférence du sirop de glucose, du saccharose, glucose, fructose, sucre inverti, miel, maltose, polyol ou leurs mélanges. Dans le cadre de la présente invention, le sucre utilisé est un polyol, de préférence le sorbitol.

[0098] Actif(s) additionnel(s)

[0099] Tout actif additionnel présentant un intérêt nutritionnel et/ou aidant à la relaxation ou à diminuer l'irritabilité peut également être ajouté aux produits de combinaison de l'invention sous forme pharmaceutique ou cosmétique. Le produit de combinaison pourra comprendre, à titre d'exemple, des vitamines, des sels minéraux, des acides aminés essentiels, des acides gras essentiels, des oligoéléments, divers extraits végétaux, des fibres, des antioxydants, des flavonoïdes.

[0100] Avantageusement, un tel actif additionnel peut être destiné à renforcer l'effet souhaité tel que décrit précédemment.

[0101] Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir les actifs additionnels ainsi que leur quantité de telle manière que les propriétés avantageuses de la composition conforme à l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

[0102] A titre d'actif additionnel utilisable, on peut citer :

[0103] - les vitamines hydrosolubles et les vitamines liposolubles. Des exemples de vitamines hydrosolubles présentes dans le produit sirupeux préparé selon l'invention sont notamment : la vitamine B1 (thiamine), la vitamine B2 (riboflavine), la vitamine B3 (acide nicotinique) appelée également vitamine PP (Pellagra Preventive), la vitamine B5 (acide pantothénique), la vitamine B8 ou H (biotine), la vitamine B9 (acide folique), la vitamine B12 (cobalamine) et la vitamine C (acide ascorbique). Des exemples de vitamines liposolubles présentes dans le produit sirupeux préparé selon l'invention sont notamment : la vitamine A (rétinol), la vitamine D3 (cholécalciférol), la vitamine E (mélange de tocophérols et de tocotriénols) et la vitamine K (phylloquinone).

[0104] - les antioxydants, tels que les curcuminoïdes ; les caroténoïdes, notamment choisis parmi le beta.-carotène, l'astaxanthine, la zéaxanthine, la lutéine ou les composés en contenant comme les baies de goji ; des composés polyphénols, les flavonoïdes tels que les catéchines ; les proanthocyanidines, les anthocyanines, les OPC (oligomères procyanidoliques) ; les ubiquinones ; les extraits de café contenant des polyphénols et/ou des diterpènes ; les extraits de chicorés ; les extraits de ginkgo biloba ; les extraits de raisins riches en proanthocyanidines; les extraits de piment ; les extraits de soja ; le cacao ; la grenade ; l'Emblica ; le CoenzymeQ10 ; le sélénium,

[0105] - les minéraux, tels que le zinc, le calcium, le cuivre, le fer, l'iode, le manganèse, le sélénium, le chrome (III),

[0106] - les acides aminés, notamment les acides aminés soufrés, tels que des précurseurs de

glutathion, les acides aminés du sélénium, la citrulline,

[0107] -les phytostérols, le resvératrol, l'hespéridine, la néohesperidine, l'acide ortho-silicique, le monométhylsilanetriol, et leurs mélanges.

[0108] De façon préférée, un produit de combinaison selon l'invention est administré par voie orale. Les formes appropriées pour la voie orale sont par exemple les comprimés, les gélules, les pastilles, les poudres, les granulés, les lyophilisats, les solutés buvables et les sirops. Les comprimés, poudres, les granulés, les lyophilisats, les solutés buvables et les sirops constituent la forme pharmaceutique ou cosmétique adaptée à la voie orale actuellement préférée. Dans le cas de la préparation d'une composition solide sous forme de comprimés, on pourra par exemple mélanger les ingrédients principaux (i), (ii) ou (iii) avec un véhicule physiologiquement acceptable tel que la gélatine, l'amidon, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogies.

[0109] On obtient une préparation en comprimé en mélangeant les ingrédients (i), (ii) ou (iii) sous forme de poudre et en compressant le mélange obtenu dans afin d'obtenir des comprimés.

[0110] **Exemple 1 de composition selon l'invention (Tableau 1)**

Composés	Quantité unitaire (en mg)
Vitamine B6	2,681
Oxyde de Magnésium	501,253
Hydroxypropylméthylcellulose (Tylopur Xtend Nutra 15T de Shin-Etsu)	45
Sorbitol	206,066
Stéarate de magnésium	20

[0111] Procédé de fabrication :

[0112] Cette composition est obtenue en mélangeant les différents composés selon les procédés classiquement utilisés pour ce type de préparation. La composition se présente préférentiellement sous forme de comprimés.

[0113] Exemples 2 à 7 comparatifs

	Ex. 2	Ex.3	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6	Ex. 7
Composés	Quantité unitaire (en mg)					
Vitamine B6	2,681	2,681	2,681	2,681	2,681	2,681
Oxyde de Magnésium	497,512	501,253	501,253	501,253	501,253	501,253
Cellulose microcristalline (Vivapur de JRS)	50,000					

Hydroxypropylméthylcellulose (Tylopur Xtend Nutra 15T de Shin-Etsu)		251,066	125,533	85,000	60,000	55,000
Sorbitol	204,807		125,533	166,066	191,066	196,066
Stéarate de magnésium	20	20	20	20	20	20

[0114] **Exemple 8 : test de désagrégation**

[0115] Le test de désintégration est réalisé avec le *Desintegration Tester* DTG 1000 de Copley Scientific.

[0116] L'appareil est équipé d'un panier contenant 6 tubes et d'un bécher de 800 mL. Un comprimé est placé dans chaque tube de manière horizontale et recouvert d'un flotteur fourni avec l'appareil. Le panier est plongé à intervalle de temps régulier (30 fois par minute) dans un bécher contenant 800 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à pH 3,5 maintenue à 37°C à l'aide d'un bain-marie.

[0117] L'objectif de ce test est de démontrer la libération prolongée des comprimés de magnésium et vitamine B6 en milieu acide.

[0118] Le test est lancé pour une durée de 8h30.

[0119] Le comprimé selon l'exemple 1 est complètement désagrégé à partir de 6h30, le comprimé selon l'exemple 2 est complètement désagrégé au bout de 30 minutes. Les comprimés des exemples 3 à 7 prennent plus de 8 heures à se désagréger.

[0120] Un temps de désagrégation trop court (tel que l'exemple 2) ne permet pas une libération prolongée du magnésium et de la vitamine B6. Si le temps dépasse 8 heures, le risque est que le comprimé ne se désagrège pas entièrement et ne libère pas la totalité du magnésium et de la vitamine B6 qu'il contient.

Revendications

[Revendication 1] Produit de combinaison à libération prolongée comprenant au moins :
(i) Du magnésium,
(ii) De la vitamine B6
(iii) De l'hydroxypropylmethylcellulose présentant une viscosité comprise entre 10 000 mPas et 20 000mPas

[Revendication 2] Produit de combinaison selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est sous la forme d'une composition unique contenant au moins :
(i) Du magnésium,
(ii) De la vitamine B6
(iii) De l'hydroxypropylmethylcellulose présentant une viscosité comprise entre 10 000 mPas et 20 000mPas
dans un milieu physiologiquement acceptable.

[Revendication 3] Produit de combinaison selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que le magnésium, la vitamine B6 et l'hydroxypropylcellulose sont présents en une quantité :
- de 200 à 600 mg, de préférence 300 à 400 mg de magnésium
- de 0,5 à 4 mg, de préférence 1 à 3 mg de vitamine B6
- de 45 à 50 mg d'hydroxypropylméthylcellulose présentant une viscosité comprise entre 10 000 mPas et 20 000mPas
par composition unique

[Revendication 4] Produit de combinaison selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que le milieu physiologiquement acceptable est sous une forme adaptée à l'administration par voie orale.

[Revendication 5] Produit de combinaison selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'un comprimé.

[Revendication 6] Produit selon l'une des revendications précédentes pour son utilisation dans le traitement du stress.

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 923835
FR 2308767

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		
Y	Anonymous: "Swiss Energy Antistress magnesium + b6", , 10 juin 2023 (2023-06-10), XP093136886, Extrait de l'Internet: URL:https://web.archive.org/web/20230610030831/https://swissherbs.com/products/swiss-energy-antistress [extrait le 2024-03-01] * le document en entier *	1-6	A61K 31/4415 A61K 33/08 A61K 47/38 A61P 25/22
Y	EP 3 488 869 A1 (SHINETSU CHEMICAL CO [JP]) 29 mai 2019 (2019-05-29) * HPMC-7; alinéas [0067], [0068]; revendications; exemples 3,7; tableaux 1-2 *	1-6	
Y	US 4 389 393 A (SCHOR JOSEPH M ET AL) 21 juin 1983 (1983-06-21) * col. 2, dernier paragraphe; col. 3, lignes 15-2; col. 4, lignes 51 et 60; revendications; exemples *	1-6	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
Y	NOAH LIONEL ET AL: "Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial", STRESS AND HEALTH, vol. 37, no. 5, 6 mai 2021 (2021-05-06), pages 1000-1009, XP093136828, Hoboken, USA ISSN: 1532-3005, DOI: 10.1002/smi.3051 Extrait de l'Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1002/smi.3051> * le document en entier *	1-6	

-/--

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
1 mars 2024	Kirsch, Cécile

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

2

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 923835
FR 2308767

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		
A	Anonymous: "ANTISTRESS Magnesium + B6", , 7 décembre 2022 (2022-12-07), XP093136895, Extrait de l'Internet: URL:https://swissenergy-vitamins.com/products/sustained-release-capsules/antistress_c/ [extrait le 2024-03-01] * le document en entier * -----	1-6	
T	DATABASE GNPD [Online] MINTEL; 3 octobre 2023 (2023-10-03), anonymous: "Marine Origin Magnesium & Vitamin B6 Dietary Supplement", XP093136084, Database accession no. 11154902 * le document en entier * -----		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
1 mars 2024	Kirsch, Cécile

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

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2308767 FA 923835

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 **01-03-2024**
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
EP 3488869 A1	29-05-2019	CN 109833304 A	04-06-2019
		EP 3488869 A1	29-05-2019
		KR 20190062219 A	05-06-2019
		US 2019160012 A1	30-05-2019
US 4389393 A	21-06-1983	AR 230569 A1	31-05-1984
		AU 583616 B2	04-05-1989
		BE 896136 A	01-07-1983
		BR 8300260 A	28-08-1984
		CA 1188614 A	11-06-1985
		CH 655241 A5	15-04-1986
		DE 3309516 A1	01-12-1983
		DK 137983 A	27-09-1983
		ES 8500740 A1	01-11-1984
		FR 2523845 A1	30-09-1983
		GB 2117239 A	12-10-1983
		IL 68233 A	31-10-1986
		IT 1171119 B	10-06-1987
		JP H0415208 B2	17-03-1992
		JP S58174311 A	13-10-1983
		JP S61178916 A	11-08-1986
		MX 155695 A	13-04-1988
		NL 8301042 A	17-10-1983
		SE 453797 B	07-03-1988
		US 4389393 A	21-06-1983
		ZA 831817 B	28-12-1983

EPO FORM P0465