

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
COURBEVOIE

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

**3 042 120**

(21) N° d'enregistrement national :

**15 60195**

(51) Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 31/7072 (2017.01), A 61 P 25/00**

(12)

## DEMANDE DE CERTIFICAT D'UTILITE

**A3**

(22) Date de dépôt : 26.10.15.

(30) Priorité : 09.10.15 DE 202015105351.7.

(71) Demandeur(s) : APOTHEKE AM SCHLOSSPLATZ  
INHABER MARIO GANSTER E.K. — DE.

(43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 14.04.17 Bulletin 17/15.

(56) Les certificats d'utilité ne sont pas soumis à la  
procédure de rapport de recherche.

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

(72) Inventeur(s) : GANSTER MARIO.

(73) Titulaire(s) : APOTHEKE AM SCHLOSSPLATZ INHA-  
BER MARIO GANSTER E.K..

Demande(s) d'extension :

(74) Mandataire(s) : CABINET HERRBURGER.

(54) **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE OU DIABETIQUE.**

(57) Composition pharmaceutique ou diététique renfer-  
mant, en tant que substances actives:  
(a) au moins un dérivé d'uridine choisi dans le groupe  
comprenant la désoxyuridine, les esters de désoxyuridine,  
l'uridine, les esters d'uridine et leurs phosphates, sels, sol-  
vates et solvates des sels et  
(b) du pyridoxal-5-phosphate  
et au moins un excipient approprié sur le plan pharma-  
ceutique ou diététique.

**FR 3 042 120 - A3**



## **Domaine de l'invention**

5 L'invention a pour objet une composition pharmaceutique ou diététique comprenant des dérivés d'uridine et d'autres métabolites bioactifs de vitamines, tels que le pyridoxal-5-phosphate. L'invention concerne en outre l'utilisation de cette composition pour le traitement et la prévention de maladies, et plus particulièrement pour le traitement de lésions neurologiques périphériques.

## **Arrière plan de l'invention**

10 L'utilisation de dérivés d'uridine est connue de l'état de la technique. L'uridine est un nucléotide de pyrimidine qui, en tant que tel, est essentiel pour la synthèse d'acides ribonucléiques et de glycogène tissulaire avec le glucose UDP et le glucose UTP en tant que produits intermédiaires. L'uridine a tout d'abord été utilisée pour traiter des troubles d'origine génétique de la synthèse de la pyrimidine, tels que, par exemple, l'acidurie d'acide orotique (Becroft DM et al., 1969, J. Pediatr 75 : 885-891). Une autre application moins courante d'une monothérapie à base d'uridine concerne le traitement de convulsions et de l'épilepsie (Roberts et al., 1974, Epilepsia 15 : 497-500). L'uridine est 15 plus particulièrement utilisée en combinaison avec la cytidine pour le traitement de quelques maladies neurologiques (Monticone et al., 1966, Minerva Med. 57 : 4348-4352).

20

25 Le document WO 2007/089703 A2 concerne les procédés et compositions pour le traitement de maladies neurologiques et, plus particulièrement, des maladies démentielles. Il enseigne l'utilisation d'une combinaison de choline et d'une source d'uridine, telle que l'UMP. Cette combinaison de substances actives soutient ici en premier lieu la synthèse nouvelle de phospholipides membranaires, de sorte que 30 l'adressage pharmacologique ne concerne qu'un seul aspect partiel pertinent au niveau des cellules.

Étant donné la pathophysiologie complexe des maladies neurologiques, les besoins médicaux en substances actives ou

combinaisons de substances actives améliorées et efficaces sur le plan thérapeutique ou diététique sont importants.

### **Résumé de l'invention**

5 Un objectif de la présente invention consiste à mettre à disposition une composition pharmaceutique ou diététique améliorée.

10 Cet objectif est réalisé, conformément à l'invention, par une composition pharmaceutique ou diététique selon la revendication 1.

15 Des modes de réalisation spécifiques de l'invention font l'objet des autres revendications dépendantes ou indépendantes.

20 Selon un premier aspect, l'invention met à disposition une composition pharmaceutique ou diététique comprenant, en tant que substance active, au moins un dérivé d'uridine choisi dans le groupe comprenant la désoxyuridine, les esters de désoxyuridine, l'uridine, les esters d'uridine et leurs sels ou phosphates, mais aussi le pyridoxal-5-phosphate et, en outre, au moins un excipient approprié sur le plan pharmaceutique ou diététique.

25 La composition selon l'invention présente de nombreux avantages en comparaison avec les compositions connues de l'état de la technique.

30 Ainsi que les inventeurs l'on constaté, la composition selon l'invention offre une combinaison avantageuse de substances actives qui encouragent la régénération tout en servant à soulager les syndromes de la colonne vertébrale, les névralgies, les polyneuropathies et les douleurs chroniques.

35 La composition selon l'invention permet ainsi une guérison accélérée des maladies inflammatoires ou neurologiques concernées.

5 L'utilisation ciblée de métabolites bioactifs de vitamines permet de soutenir le blocage de la cascade inflammatoire au niveau cellulaire. Les substances actives en cause et, surtout, le dérivé d'uridine, en l'espèce, contenu préférentiellement sous la forme de monophosphate d'uridine, est important pour la réparation des nerfs.

10 Les différentes substances actives entrant dans la composition selon l'invention interviennent à différents niveaux de la réparation des cellules et de leur métabolisme. Cette composition permet ainsi simultanément d'interrompre en différents points la cascade inflammatoire au niveau cellulaire.

15 Un avantage particulier de la composition selon l'invention consiste en l'utilisation des métabolites bioactifs des substances actives en cause.

20 Les combinaisons de substances actives actuellement disponibles sur le marché ne contiennent les substances essentielles pour l'organisme que sous forme liée ou en tant que précurseurs. L'organisme doit d'abord métaboliser ces substances pour pouvoir en utiliser les composants physiologiquement actifs (c'est-à-dire bioactifs). Or, certains patients ne sont physiquement pas en mesure de le faire (en raison de lésions hépatiques, d'interactions avec des substances actives ou des aliments, ou d'un génotype de métaboliseur lent, par exemple), de sorte qu'ils doivent, dans le cas de maladies inflammatoires, recourir à des thérapies alternatives faisant appel à des antirhumatismaux non stéroïdiens (par exemple, l'ibuprofène, le celecoxib, etc.) ou à des analgésiques efficaces dans le domaine des douleurs neuropathiques (par exemple, la prégabaline ou l'amitriptyline) et s'accommoder des effets secondaires connus.

30 35 La composition selon l'invention, en revanche, contient les substances actives sous une forme activée. L'organisme de doit pas décomposer et transformer les substances. Leur absorption par l'organisme est ainsi facilitée ; il s'agit même là de la seule manière de la

5 permettre à certains groupes de patients. Les quantités absorbées sont plus importantes et il ne se forme pas de résidus de décomposition, qui ont un impact négatif sur le bilan des radicaux de l'organisme. Le dosage des antirhumatismaux non stéroïdiens habituellement utilisés dans la thérapie de la douleur peut être nettement réduit, de sorte que les effets secondaires connus ne se manifestent pas.

10 Dans ce cadre, il est particulièrement avantageux que les substances actives préférentiellement utilisées soient toutes autorisées comme compléments alimentaires. La composition selon l'invention peut ainsi également être utilisée comme composition diététique pour la prévention ou le traitement des maladies concernées, en particulier inflammatoires ou (neuro)dégénératives.

15 **Description de l'invention**

20 Selon un premier aspect de l'invention, la composition contient, en tant que substances actives, un dérivé d'uridine et le pyridoxal-5-phosphate.

25 Le dérivé d'uridine, en particulier pris sous la forme de monophosphate d'uridine, en l'espèce, est un composant essentiel de l'organisme et est important pour le métabolisme cellulaire et la réparation des nerfs. À la suite de lésions nerveuses, les besoins en nucléotides de pyrimidine neurotropes sont accrus. En raison de leur équipement enzymatique, les cellules nerveuses ne sont toutefois pas en mesure de les produire elles-mêmes, de sorte qu'elles ont besoin d'un apport extérieur. Les dérivés d'uridine interviennent alors au niveau du neurone endommagé non seulement dans les processus de synthèse des acides nucléiques, mais aussi dans les processus métaboliques fournisseurs d'énergie.

30 35 Selon l'invention, l'uridine ou la désoxyuridine en tant que dérivé d'uridine peuvent également être utilisées sous la forme d'esters. L'homme de métier connaît bien les esters d'uridine selon l'état de la technique. Morris & Gotor (J. Organic Chemistry, 1993 ; 58 : 653-

660) divulguent ainsi des esters d'uridine renfermant un groupe acide gras à 5 liaisons. Par ailleurs, les documents WO 1989/03837 A1 et EP 1 390 378 A1 divulguent des esters d'uridine acyl-substitués qui conviennent aussi, notamment, pour le traitement de maladies neurologiques.

10 Le pyridoxal-5-phosphate est la forme activée de la vitamine B6, de sorte qu'ici aussi on épargne à l'organisme des étapes de transformation. Ce composé fait partie des vitamines B dites

neurotropes et joue donc un rôle important pour le bon fonctionnement

15 nerveux en participant à la synthèse de neurotransmetteurs essentiels.

15 Les composés selon l'invention sont les dérivés d'uridine susmentionnés et, plus particulièrement, le monophosphate d'uridine ainsi que leurs esters, sels, solvates et solvates des sels, dans la mesure où les dérivés d'uridine ci-après ne sont pas déjà des sels, solvates et solvates des sels.

20 En tant que sels, on préférera, dans le cadre de la présente invention, des sels physiologiquement sûrs des composés conformes à l'invention, y compris des sels en soi non appropriés pour des applications pharmaceutiques, mais pouvant être utilisés, par exemple, pour isoler ou nettoyer les composés conformes à l'invention.

25 Les sels physiologiquement sûrs des composés conformes à l'invention comprennent les sels d'addition d'acides minéraux, les acides carboxyliques et les acides sulfoniques, par exemple, les sels de l'acide chlorhydrique, de l'acide bromhydrique, de l'acide sulfurique, de l'acide phosphorique, de l'acide méthanesulfonique, de l'acide 30 éthanesulfonique, de l'acide trifluorosulfonique, de l'acide toluènesulfonique, de l'acide benzènesulfonique, de l'acide 1-naphthalènedisulfonique, de l'acide 2-naphthalènedisulfonique, de l'acide formique, de l'acide acétique, de l'acide trifluoroacétique, de l'acide propionique, de l'acide hydrosuccinique, de l'acide lactique, de l'acide tartrique, de l'acide malique de l'acide citrique, de l'acide

fumarique, de l'acide maléique, de l'acide malonique, de l'acide oxalique, de l'acide succinique, de l'acide salicylique, de l'acide benzoïque, de l'acide phénylacétique et de l'acide  $\alpha$ -hydroxyphénylacétique.

5 Les sels physiologiquement sûrs des composés conformes à l'invention comprennent également des sels de bases courantes, tels que, par exemple et préférentiellement, les sels de métaux alcalins (par exemple, sels de sodium et de potassium), les sels de métaux d'alcalinoterreux (par exemple, sels de calcium et de magnésium) et les 10 sels d'ammonium, dérivés de l'ammoniac ou d'amines organiques avec 1 à 16 atomes C, tels que, par exemple et préférentiellement, l'éthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, l'éthyldiisopropylamine, la monoéthanolamine, la diéthanolamine, la triéthanolamine, la dicyclohexylamine, le diméthylaminoéthanol, la procaïne, la 15 dibenzylamine, la N-méthylmorpholine, l'arginine, la lysine, l'éthylènediamine et la N-méthylpiperidine.

20 Les sels ou sels d'addition d'acide ou de base physiologiquement compatibles peuvent être obtenus selon les méthodes courantes connues de l'homme de métier, par exemple, par réaction de l'acide 5-méthyl-tétrahydrofolique avec la base correspondante ou par réaction d'une substance active basique avec l'acide correspondant, de préférence en solution aqueuse.

25 Par solvates, il convient d'entendre, dans le cadre de l'invention, les formes des composés conformes à l'invention qui, à l'état solide ou liquide, constituent un complexe par coordination par des molécules de solvant. Les hydrates sont une forme spéciale de solvate dans laquelle la coordination s'effectue par de l'eau. En tant que 30 solvates, on préférera, dans le cadre de la présente invention, les hydrates.

Selon un mode de réalisation préférentiel, la composition pharmaceutique ou diététique comprend en outre :

- (a) un métabolite d'acide folique bioactif choisi dans le groupe comprenant l'acide folinique, l'acide tétrahydrofolique, l'acide 5-formyltétrahydrofolique et l'acide 5-méthyltétrahydrofolique (5-MTHF) et leurs sels, avec une préférence pour le 5-MTHF et/ou
- 5 (b) un métabolite de vitamine B12 bioactif choisi dans le groupe comprenant la méthylcobalamine, l'adénosylcobalamine et l'hydroxocobalamine, et étant de préférence la méthylcobalamine.

10 La composition selon l'invention renferme de préférence un métabolite d'acide folique bioactif. L'acide folique est le précurseur de l'acide tétrahydrofolique (THF), un coenzyme qui, dans des conditions physiologiques, se présente sous la forme d'anion de tétrahydrofolate. Ce composé joue un rôle central dans le métabolisme C1. Le THF est notamment un fournisseur de groupes méthyle, 15 méthylène et formyle et participe à la synthèse de bases puriniques et de désoxythymidine monophosphate (dTMP) nécessaires pour la réPLICATION de l'ADN. En outre, le THF est un coenzyme de la méthylation de l'homocystéine en méthionine. La formation nouvelle et 20 la régénération de cellules nerveuses exige dans une large mesure, la participation de folate qui est essentiel pour la synthèse de protéines structurelles et fonctionnelles.

25 L'acide folique est renfermé dans les denrées alimentaires d'origine animale et végétale. Les légumes feuillus verts, les légumineuses, le brocoli, les germes de blé, les noix, les produits à base de céréales complètes, la viande, le foie, les produits laitiers et les œufs sont toutefois de particulièrement bons fournisseurs d'acide folique. 30 L'acide folique contenu dans les aliments s'y présente majoritairement (75 %) sous forme liée, en tant que composé de folate mal résorbé par l'organisme, de sorte que, dans le meilleur des cas, 40 % seulement de l'acide folique contenu dans une alimentation diversifiée est disponible pour l'organisme.

35 Les déperditions d'acide folique lors de la préparation des aliments sont de 60 à 95 %, étant donné que l'acide folique est très

sensible à la chaleur et à l'oxygène et passe facilement dans l'eau de cuisson du fait de sa solubilité dans l'eau. À cela s'ajoute le fait qu'il peut y avoir des problèmes liés à l'assimilation de l'acide folique. En effet, l'acide folique doit tout d'abord être activé dans le corps pour pouvoir effectivement produire ses effets bénéfiques sur la santé. Des opérations métaboliques complexes du foie sont nécessaires pour faire passer l'acide folique à une forme biologiquement active, le 5-méthyltétrahydrofolate (5-MTHF).

Le 5-MTHF, est en proportion de plus de 98 %, la principale forme active. Or, près de la moitié de la population présente un trouble du métabolisme du folate dû à un « polymorphisme enzymatique ». Un enzyme clé pour la synthèse de la forme de folate biologiquement active (5-MTHF) ne peut assurer sa tâche que dans une mesure réduite, de sorte que les personnes atteintes peuvent souffrir d'une carence en acide folique entraînant des conséquences considérables pour la santé.

À cet égard, il convient de faire observer que l'acide folique fait aussi l'objet d'un mécanisme de transport spécifique. Pour parvenir à l'intérieur de la cellule, en étant tout d'abord capté par les cellules de la muqueuse intestinale, la molécule d'acide folique a besoin de la protéine de transport appelée « transporteur de folate couplé aux protons » (ou *hem carrier*), également compétente pour l'exportation vers les vaisseaux sanguins. Pour le THF et le 5-MTHF, le « transporteur de folate 1 » est responsable de l'importation, aussi et surtout dans l'intestin. L'existence de ce système de transport assure que les métabolites d'acide folique bioactifs soient absorbés dans une mesure suffisante par l'organisme et qu'ils puissent produire leur effet au point de destination.

Le 5-MTHF se présente sous une forme optiquement active consistant en deux énantiomères, le (6S)-5-MTHF et le (6R)-5-MTHF. Selon l'invention, on préférera ici l'utilisation du racémique, c'est-à-dire de la forme (6R,6S)-5-MTHF et, plus particulièrement,

l'utilisation de la forme (6S)-5-MTHF comme énantiomère pertinent sur le plan biologique.

5 Le MTHF et, préférentiellement, le (6S)-5-MTHF se présente dans un mode de réalisation particulièrement préférentiel, sous la forme de sel de calcium ou de sel de glucosamine.

10 La composition comprend utilement un métabolite de vitamine B12 bioactif choisi dans le groupe comprenant la méthylcobalamine, l'adénosylcobalamine et l'hydroxocobalamine. On utilisera préférentiellement la méthylcobalamine ou l'adénosylcobalamine.

15 L'adénosylcobalamine et la méthylcobalamine sont les formes actives de la vitamine B12 à proprement parler et présentent donc des avantages clairs pour les utilisations thérapeutiques et préventives. Il est à noter que la cyanocobalamine utilisée habituellement (de préférence industrielle, car sa synthèse est peu coûteuse et elle est stable au stockage) nécessite au total quatre étapes 20 de métabolisme pour générer la méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine en tant que produits finaux bioactifs. La cyanocobalamine habituellement utilisée est non seulement transformée très lentement par l'organisme (c'est-à-dire qu'il n'y a toujours que de faibles quantités de la forme active qui sont 25 disponibles), mais encore, l'organisme doit, dans ce cadre, éliminer un groupe cyano en tant que substance toxique. Ce déchet a un impact négatif sur le bilan des radicaux. La vitamine B12 est également très importante pour la fonction nerveuse; au niveau des fibres nerveuses, elle est coresponsable de la formation de l'enveloppe riche en lipides 30 (gaines de myéline) qui « isole » les cellules nerveuses et permet ainsi une transmission rapide de l'influx nerveux (conduction saltatoire). Par ailleurs, elle est essentielle pour l'absorption de l'acide folique par la cellule, raison pour laquelle ces deux substances doivent toujours être substituées ensemble.

5 Les substances actives utilisées selon l'invention, c'est-à-dire le dérivé d'uridine, le pyridoxal-5-phosphate, le métabolite d'acide folique bioactif et/ou le métabolite de vitamine B12 bioactif peuvent, en fonction de leur structure, exister sous des formes stéréoisomères  
10 différentes, c'est-à-dire sous la forme d'isomères de configuration ou, le cas échéant, d'isomères de conformation (énantiomères et/ou diastéréoisomères, y compris pour les atropisomères). La présente invention couvre par conséquent les énantiomères et diastéréoisomères et leurs mélanges respectifs. À partir de tels mélanges d'énantiomères et/ou de diastéréomères, il est possible d'isoler les composants uniformes stéréoisomères de manière connue ; on utilise de préférence, à cet effet, des procédés chromatographiques, et plus particulièrement la chromatographie HPLC en phase achirale ou chirale.

15 15 Dans la mesure où les substances actives selon l'invention peuvent se présenter sous des formes tautomères, la présente invention couvre toutes les formes tautomères.

20 La présente invention couvre également toutes les variantes isotopiques appropriées des substances actives selon l'invention. Par variante isotopique d'une substance active selon l'invention, on entend, dans ce cadre, un composé dans lequel au moins un atome du composé selon l'invention est remplacé par un autre atome ayant le même numéro atomique, mais une autre masse atomique que celle habituellement ou essentiellement présente dans la nature. Les isotopes d'hydrogène, de carbone, d'azote, d'oxygène, de phosphore, de soufre, de fluor, de chlore, de brome et d'iode, tels que  $^2\text{H}$  (deutérium),  $^3\text{H}$  (tritium),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$ , sont des exemples d'isotopes  
25 susceptibles d'être incorporés à un composé selon l'invention. Certaines variantes isotopiques d'un composé selon l'invention, comme notamment celles dans lesquelles un ou plusieurs isotopes radioactifs sont incorporés, peuvent être utiles par exemple pour analyser le mécanisme d'action ou la répartition de la substance active dans  
30 l'organisme ; étant relativement faciles à produire et à détecter, des  
35

composés marqués par des isotopes  $^3\text{H}$  ou  $^{14}\text{C}$  conviennent plus particulièrement à cet effet. En outre, l'introduction d'isotopes, par exemple de deutérium, peut entraîner certains avantages thérapeutiques en conséquence d'une plus grande stabilité métabolique 5 du composé, comme par exemple une prolongation de la demi-vie dans l'organisme ou une réduction de la dose active requise ; de telles modifications des composés selon l'invention peuvent donc également constituer, le cas échéant, un mode de réalisation préférentiel de la présente invention. Il est possible de produire les variantes isotopiques 10 des composés conformes à l'invention selon des procédés connus de l'homme de métier, par exemple, selon les méthodes courantes de fabrication des substances actives de l'invention, en utilisant des modifications isotopiques appropriées des différents réactifs et/ou composés de départ.

15

Selon un mode de réalisation particulièrement préférentiel de l'invention, le dérivé d'uridine renfermé dans la composition est le monophosphate d'uridine (UMP). Le monophosphate d'uridine est l'élément central de la synthèse endogène de nucléotides 20 de pyrimidine en tant que composants des acides nucléiques, et donc de l'ADN et de l'ARN. L'UMP assure de nombreuses fonctions dans le cadre du métabolisme et de la régénération cellulaires. Dans le cas de lésions nerveuses, les phosphates d'uridine et de cytidine physiologiquement actifs obtenus à partir de l'UMP sont, au niveau 25 intraneuronal, des promoteurs de la biosynthèse des protéines et assurent un approvisionnement suffisant en enzymes. Au niveau du neurone endommagé, les nucléotides interviennent non seulement dans les processus de synthèse des acides nucléiques et des gaines de myéline, mais aussi dans les processus métaboliques fournisseurs 30 d'énergie.

Selon un mode de réalisation de l'invention, le 5-MTHF se présente sous la forme de sel de glucosamine. On utilise ici, préférentiellement, le sel de glucosamine ou le sel de calcium de l'acide 35 (6S)-5-méthyltétrahydrofolique. Dans le milieu aqueux de l'appareil

digestif, le sel de glucosamine et le sel de calcium du 5-MTHF se dissocient immédiatement en 5-MTHF et en glucosamine.

5 Selon le document EP 1 044 975 B1, le sel de calcium du 5-MTHF peut se présenter non seulement à l'état amorphe, mais aussi sous plusieurs formes cristallines, à savoir le type I, le type II, le type III ou le type IV. Selon l'invention, toutes ces formes cristallines peuvent être utilisées, avec une préférence pour le polymorphe de type I avec 2 valeurs thêta de 6.5, 13.3, 16.8 et 20.1.

10 Selon un mode de réalisation de l'invention particulièrement préférentiel, la composition pharmaceutique ou diététique comprend

- (a) du monophosphate d'uridine,
- (b) du pyridoxal-5-phosphate,
- (c) de l'acide 5-méthyltétrahydrofolique (5-MTHF),
- (d) de la méthylcobalamine

et au moins un excipient approprié sur le plan pharmaceutique ou diététique.

20 Selon un autre mode de réalisation préférentiel, la composition pharmaceutique ou diététique se compose des substances actives mentionnées aux points (a) à (d) ci-dessus et, en outre, d'au moins un excipient approprié sur le plan pharmaceutique ou diététique.

25 Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique ou diététique comprend :

- (a) entre 25 et 75 mg de monophosphate d'uridine,
  - (b) entre 5 à 15 mg de pyridoxal-5-phosphate,
  - (c) rapporté au 5-MTHF, entre 0,5 et 1,5 mg d'un sel de l'acide 5-méthyltétrahydrofolique (5-MTHF),
  - (d) entre 0,5 et 1,5 mg de méthylcobalamine
- et au moins un excipient approprié sur le plan pharmaceutique ou diététique.

5 Selon un autre mode de réalisation préférentiel, la composition pharmaceutique ou diététique se compose des quantités indiquées des substances actives mentionnées aux points (a) à (d) ci-dessus et, en outre, d'au moins un excipient approprié sur le plan pharmaceutique ou diététique. Cette combinaison des quantités ici indiquées des substances actives s'est révélée particulièrement avantageuse sur le plan thérapeutique.

10 Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition pharmaceutique ou diététique comprend :

- (a) 50 mg de monophosphate d'uridine,
- (b) 10 mg de pyridoxal-5-phosphate,
- (c) 1 mg de 5-MTHF, de préférence sous la forme de sel de glucosamine,
- 15 (d) 1 mg de méthylcobalamine

et au moins un excipient approprié sur le plan pharmaceutique ou diététique.

20 Selon un mode de réalisation tout aussi spécifique de l'invention, la composition pharmaceutique ou diététique se compose des quantités indiquées des substances actives mentionnées aux points (a) à (d) ci-dessus et, en outre, d'au moins un excipient approprié sur le plan pharmaceutique ou diététique. Cette combinaison des quantités ici indiquées des substances actives s'est révélée particulièrement avantageuse sur le plan thérapeutique.

25 La composition pharmaceutique ou diététique peut comprendre une ou plusieurs substances choisies dans le groupe comprenant les vitamines, les minéraux, les acides gras oméga-3, les phospholipides, les colorants, les arômes, les agents conservateurs, les antioxydants ou des combinaisons de ces substances.

30 L'utilisation supplémentaire d'acides gras oméga-3 est notamment avantageuse dans le cadre d'utilisations censées soutenir le métabolisme des phospholipides. Des acides gras oméga-3

particulièrement appropriés pour une composition selon l'invention et utilisés en quantités (fractions) préférentielles sont décrits dans les documents WO 2013/125020 A1 ou WO 2013/066167 A1, auxquels il est ici fait entièrement référence.

5

On utilise préférentiellement, en tant que substances additionnelles, des substances choisies dans le groupe comprenant la vitamine A, la vitamine C, la vitamine D, la vitamine E, la vitamine K, la thiamine, la riboflavine, la niacine, l'acide pantothénique, la biotine, la choline, le chrome, le cuivre, l'iode, le molybdène, le calcium, le sélénium, le fer, le zinc, le magnésium, le manganèse, le potassium, le bore, la lutéine, le vanadium, l'acide docosahexaénoïque (DHA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide  $\alpha$ -linolénique (ALA), les substances végétales secondaires ou des combinaisons de ces substances.

10

Selon un mode de réalisation préférentiel, on utilise, en tant que substances végétales secondaires, les flavones, la réserpine, les polyphénols, les sulfures, la phytine, les acides phénoliques, les polysaccharides, les saponines, les phytostérols, les carotinoïdes ou l'acide lipoïque.

La flavone en tant que substance végétale secondaire peut être choisie dans la classe structurelle des flavanes, des isoflavonoïdes, des néoflavonoïdes ou des chalcones.

20

Selon l'invention, la flavone est ici choisie dans le groupe comprenant l'ampélopsine, l'apigénine, la biochanine A, la chrysine, la daidzéine, le dihydrokaempférol, le 2',4-dihydroxychalcone, la 3',4'-dihydroxyflavone, l'épicatéchine, l'épifzéléchine, le gallate d'épifzéléchine, l'épigallocatéchine (EGC), le gallate d'épicatéchine, l'ériodictyole, la fisétine, la galangine, la génistéine, la gingkétine, l'hespéritine, l'homoériodyctiole, l'isorhamnétine, l'isoxanthohumol, le kaempferol, la lutéoline, la myricétine, la naringénine, l'orobol, le pachypodol, la pratenseine, la primétine, la prunetine, la

quercétagétine, la quercétrine, la rhamnazine, la rutine, le santal, le taxifolol et le xanthohumol.

5 Les composés conformes à l'invention peuvent avoir une action systémique et/ou locale. À cette fin, ils peuvent être administrés de manière appropriée, par exemple, orale, parentérale, pulmonaire, nasale, par inhalation, sublinguale, linguale, buccale, rectale, 10 dermique, intrathécale, intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, transdermique, sous-cutanée, par voie mucocutanée, otique ou sous la forme d'un implant ou d'un stent.

15 Les composés conformes à l'invention peuvent être administrés sous des formes appropriées pour ces voies d'administration.

15 Des formes d'administration adaptées pour l'administration orale, sont des formes d'administration fonctionnant selon l'état de la technique, qui libèrent les composés conformes à l'invention rapidement et/ou de manière modifiée, qui contiennent les 20 composés conformes à l'invention sous une forme cristalline et/ou rendue amorphe et/ou dissoute, telle que des comprimés (comprimés non enrobés ou enrobés, par exemple avec des enrobages résistant aux sucs gastriques ou se dissolvant avec retard ou insolubles, qui 25 contrôlent la libération du composé conforme à l'invention), des comprimés se désagrégant rapidement dans la cavité buccale ou des films/cachets, des films/lyophilisats, des gélules (par exemple des capsules de gélatine dure ou molle), des dragées, des granulés, des pastilles, des poudres, des émulsions, des suspensions, des aérosols ou 30 des solutions.

30 L'administration parentérale peut s'effectuer en évitant une étape de résorption (par exemple, par voie intraveineuse, intra-artérielle, intracardiaque, intraspinale ou intralombaire) ou en 35 intercalant une résorption (par exemple, par voie intramusculaire, sous-cutanée, intracutanée, percutanée ou intrapéritonéale). Des formes

d'administration adaptées pour l'administration parentérale, sont notamment, les préparations pour injection ou perfusion sous la forme de solutions, de suspensions, d'émulsions, de lyophilisats ou de poudres stériles.

5

Des formes adaptées pour les autres voies d'administration, sont par exemple, les formes médicamenteuses à inhale (notamment, des inhalateurs de poudre, des nébuliseurs), des gouttes nasales, des solutions nasales ou sprays nasaux, des comprimés pour administration linguale, sublinguale ou buccale, des films/cachets ou gélules, des suppositoires, des préparations pour les oreilles ou pour les yeux, des gélules vaginales, des suspensions aqueuses (lotions, mixtures à agiter), des suspensions lipophiles, des pommades, des crèmes, des systèmes thérapeutiques transdermiques (par exemple, timbres transdermiques), du lait, des pâtes, des mousses, des poudres à répandre, des implants ou des stents.

On préférera l'administration orale ou parentérale, et plus particulièrement l'administration orale.

20

Les composés conformes à l'invention peuvent être mis sous les formes d'administration susmentionnées, c'est-à-dire les compositions pharmaceutiques ou diététiques correspondantes. Ceci peut se faire, de manière connue, par mélange avec des excipients inertes, non toxiques, appropriés sur le plan diététique ou pharmaceutique. Font partie de ces excipients, notamment, les substances porteuses (par exemple, la cellulose microcristalline, le lactose, le mannitol), les solvants (par exemple, les polyéthylène glycols liquides), les émulsifiants et les dispersants ou agents mouillants (par exemple, le dodécylsulfate de sodium, l'oléate de polyoxysorbitane), les liants (par exemple, la polyvinylpyrrolidone), les polymères synthétiques et naturels (par exemple, l'albumine), les stabilisateurs (par exemple, les antioxydants, tels que l'acide ascorbique), les colorants (par exemple, les pigments inorganiques, tels que les oxydes de fer), les correcteurs de goût et/ou d'odeur.

Sous un autre aspect de l'invention, la composition pharmaceutique ou diététique est utilisée pour le traitement ou la prévention d'une maladie. Cette maladie est préférentiellement choisie dans le groupe comprenant le diabète mellitus type I et II, les inflammations, le cancer, la nécrose, les ulcères gastro-duodénaux, les maladies neurodégénératives (M. Alzheimer, M. Parkinson), les maladies neuropathiques, la douleur neuropathique et la polyneuropathie, les maladies du système nerveux périphérique et/ou central, la dégradation du système nerveux périphérique et/ou central, les intoxications aux métaux lourds, les maladies ischémiques et l'ischémie cardiaque, les maladies hépatiques et le dysfonctionnement hépatique, les allergies, les maladies cardio-vasculaires, Chlamydia pneumoniae, les dépressions, l'obésité, l'apoplexie, la douleur et/ou les infections rétrovirales (HIV, SIDA), y compris les infections opportunistes.

15

Selon un mode de réalisation particulièrement préférentiel, la composition pharmaceutique ou diététique est utilisée pour le traitement et la prévention de maladies chroniques, d'inflammations ou de maladies neurodégénératives.

20

### **Exemples de réalisation**

#### **Exemple de formulation (par gélule) :**

- sel de sodium de monophosphate d'uridine 57,1 mg
- pyridoxal-5-phosphate 10 mg
- sel de glucosamine de 5-MTHF 1,39 mg
- méthylcobalamine 1 mg;
- cellulose microcristalline quantum satis

30

L'homme de métier déduira d'autres variantes de l'invention et de sa réalisation de l'exposé susmentionné, de l'exemple de réalisation et des revendications.

**Définitions**

Dans le contexte de la présente invention, il convient d'entendre par « sel physiologiquement sûr » (synonyme : « sel pharmaceutiquement compatible ») un sel approprié pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou diététique dans la mesure où il est sûr et non toxique et où il n'affecte pas négativement l'efficacité de la substance active. Cette notion couvre ainsi tous les sels convenant pour être utilisés pour les humains ou les animaux.

Dans le contexte de la présente invention, il convient d'entendre par « excipient approprié sur le plan pharmaceutique ou diététique » (synonyme : « substance porteuse appropriée sur le plan physiologique ») un excipient solide, sous forme de gel, liquide ou gazeux et convenant pour la fabrication d'une composition pharmaceutique dans la mesure où il est sûr et non toxique et où il n'affecte pas négativement l'efficacité de la substance active dans la formulation de laquelle il entre. Cette notion couvre ainsi tous les excipients convenant pour être utilisés pour les humains ou les animaux.

Conformément à l'invention, il convient d'entendre par « traitement » toute utilisation des conjugués phénoliques pour l'individu, servant à soulager les symptômes ou les causes de la maladie ou même à les supprimer entièrement ou à empêcher, retarder ou différer la progression de la maladie.

Dans le contexte de la présente invention, il convient d'entendre par « prévention » l'évitement de la survenance de maladies et, plus particulièrement, de maladies neurologiques et, par conséquent, la réduction de leur propagation et de leur impact sur la morbidité et la mortalité de la population. La stratégie centrale consiste à refouler ou à éliminer complètement les facteurs de déclenchement de maladies.

Dans ce cadre, la prévention inclut non seulement la prévention primaire, la prévention secondaire, la prévention tertiaire, mais aussi la prévention quaternaire.

5 La prévention primaire commence avant le début de la maladie et vise à empêcher une nouvelle survenance d'une maladie ne survienne de nouveau. La prévention primaire s'adresse aux groupes à risques, aux personnes saines et aux personnes sans symptômes de maladie.

10 On peut encore distinguer de la prévention primaire la prévention primordiale qui commence encore plus précocement. Elle consiste à prévenir la survenance de facteurs de risques.

15 La prévention secondaire commence au stade précoce d'une maladie. Elle sert au dépistage précoce de maladies et à en limiter la progression (progrédience) ou la chronicisation. À ce stade, le processus pathogénique a déjà souvent démarré sans symptômes de la maladie perceptibles pour la personne concernée. Le groupe cible est 20 constitué des personnes qui participent à la mesure préventive en tant que personnes saines ou sans symptômes, mais qui deviennent des patients à la suite de l'action diagnostique.

25 La prévention tertiaire a lieu après un traitement en phase aiguë ou la manifestation d'une maladie. Elle vise à empêcher les séquelles et les rechutes. Elle vise les patients souffrant de maux chroniques et les patients en phase de rémission. Un exemple consiste à éviter les récidives de maladies tumorales.

30 On distingue encore la prévention quaternaire, dont l'objectif est d'éviter une médecine inutile ou des surdosages et qui tient compte du principe « *primum non nocere* » comme principe de base de la médecine en général.

Les termes utilisés dans les revendications, tels que « comprendre », « comporter », « contenir » et autres termes similaires n'excluent pas d'autres éléments ou étapes. L'utilisation de l'article indéfini n'exclut pas un pluriel. Un dispositif individuel peut exécuter les fonctions de plusieurs unités ou dispositifs mentionnés dans les revendications. Les références indiquées dans les revendications ne doivent pas être comprises comme limitant les moyens et étapes mis en œuvre.

REVENDICTIONS

1°) Composition pharmaceutique ou diététique renfermant, en tant que substances actives :

- 5 (a) au moins un dérivé d'uridine choisi dans le groupe comprenant la désoxyuridine, les esters de désoxyuridine, l'uridine, les esters d'uridine et leurs phosphates, sels, solvates et solvates des sels et
- (b) du pyridoxal-5-phosphate  
et au moins un excipient approprié sur le plan pharmaceutique  
10 ou diététique.

2°) Composition pharmaceutique ou diététique selon la revendication 1, renfermant en outre :

- 15 (a) un métabolite d'acide folique bioactif choisi dans le groupe comprenant l'acide folinique, l'acide tétrahydrofolique, l'acide 5-formyl-tétrahydrofolique et l'acide 5-méthyltétrahydrofolique (5-MTHF) et leurs sels, avec une préférence pour le 5-MTHF et/ou
- (b) un métabolite de vitamine B12 bioactif choisi dans le groupe comprenant la méthylcobalamine, l'adénosylcobalamine et l'hydroxocobalamine, et étant de préférence la méthylcobalamine.  
20

3°) Composition pharmaceutique ou diététique selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le dérivé d'uridine est un monophosphate d'uridine.  
25

4°) Composition pharmaceutique ou diététique selon la revendication 2 ou 3, dans laquelle le 5-MTHF se présente sous la forme de sel de glucosamine et est préférentiellement le sel de glucosamine de l'acide (6S)-5-méthyltétrahydrofolique.  
30

5°) Composition pharmaceutique ou diététique selon la revendication 1, renfermant du ou constituée de :

- 35 (a) monophosphate d'uridine,  
(b) pyridoxal-5-phosphate,

- (c) acide 5-méthyl-tétrahydrofolique (5-MTHF), de préférence sous la forme de sel,  
(d) méthylcobalamine  
et au moins un excipient approprié sur le plan pharmaceutique  
5 ou diététique.

6°) Composition pharmaceutique ou diététique selon la revendication 5, renfermant :

- (a) entre 25 et 75 mg de monophosphate d'uridine,  
10 (b) entre 5 à 15 mg de pyridoxal-5-phosphate,  
(c) entre 0,5 et 1,5 mg d'acide 5-méthyltétrahydrofolique (5-MTHF),  
(d) entre 0,5 et 1,5 mg de méthylcobalamine  
et au moins un excipient approprié sur le plan pharmaceutique  
15 ou diététique.

7°) Composition pharmaceutique ou diététique selon la revendication 6, renfermant :

- (a) 50 mg de monophosphate d'uridine,  
20 (b) 10 mg de pyridoxal-5-phosphate,  
(c) 1 mg de 5-MTHF, de préférence sous la forme de sel de glucosamine.  
(d) 1 mg de méthylcobalamine  
et au moins un excipient approprié sur le plan pharmaceutique  
25 ou diététique.

8°) Composition pharmaceutique ou diététique selon l'une des revendications précédentes, cette composition renfermant en outre une ou plusieurs substances choisies dans le groupe comprenant les vitamines, les minéraux, les acides gras oméga-3, les phospholipides, les colorants, les arômes, les agents conservateurs ou les antioxydants ou des combinaisons de ces substances.

9°) Composition pharmaceutique ou diététique selon la revendication 8, dans laquelle les substances sont choisies dans le groupe comprenant

la vitamine A, la vitamine C, la vitamine D, la vitamine E, la vitamine K, la thiamine, la riboflavine, la niacine, l'acide pantothénique, la biotine, la choline, le sel de chrome, le cuivre, l'iode, le molybdène, le calcium, le sélénium, le fer, le zinc, le magnésium, le potassium, le manganèse, le bore, le vanadium, la lutéine, l'acide docosahexaénoïque (DHA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide  $\alpha$ -linolénique (ALA), les substances végétales secondaires ou des combinaisons de ces substances.

10 10°) Composition pharmaceutique ou diététique selon l'une des revendications précédentes, cette composition étant formulée sous la forme d'un comprimé, d'une dragée, d'une gélule, de granulé, de poudre, d'une solution, d'une suspension ou d'une émulsion, et préférentiellement sous la forme d'une gélule.

15 11°) Composition pharmaceutique ou diététique selon l'une des revendications précédentes, cette composition étant adaptée pour une administration orale, parentérale, pulmonaire, nasale, par inhalation, sublinguale, linguale, buccale, rectale, dermique, intrathécale, intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, transdermique, sous-cutanée, par voie mucocutanée, ou otique.

20 12°) Composition pharmaceutique ou diététique selon l'une des revendications précédentes, destinée à être utilisée pour le traitement ou la prévention du diabète mellitus de type I et II, des inflammations, du cancer, de la nécrose, des ulcères gastro-duodénaux, des maladies neurodégénératives (M. Alzheimer, M. Parkinson), des maladies neuropathiques, de la douleur neuropathique et de la polyneuropathie, des maladies du système nerveux périphérique et/ou central, de la dégradation du système nerveux périphérique et/ou central, des intoxications aux métaux lourds, des maladies ischémiques et de l'ischémie cardiaque, des maladies hépatiques et du dysfonctionnement hépatique, des allergies, des maladies cardio-vasculaires, de la Chlamydia pneumoniae, des dépressions, de l'obésité, de l'apoplexie, de la douleur et/ou des infections rétrovirales (HIV, SIDA), y compris les infections opportunistes.

13°) Composition pharmaceutique ou diététique selon la revendication 12, destinée à être utilisée pour le traitement et la prévention de douleurs chroniques, d'inflammations ou de maladies neurodégénératives.