

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①1 N° de publication :

3 103 702

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

②1 N° d'enregistrement national :

19 13423

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 31/706** (2019.12), A 61 K 31/455, A 61 P 29/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 28.11.19.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 04.06.21 Bulletin 21/22.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : *NUVAMID SA Société Anonyme —
CH.*

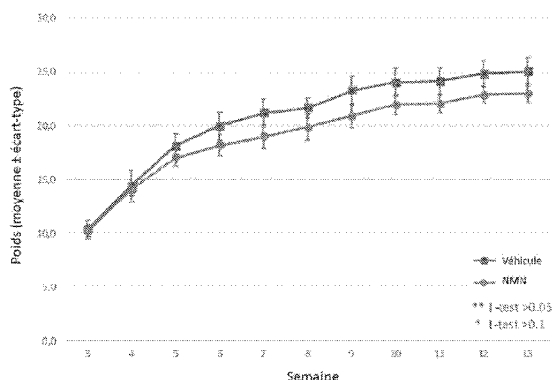
⑦2 Inventeur(s) : BERMOND Guillaume, et GARÇON
Laurent,.

⑦3 Titulaire(s) : NUVAMID SA Société Anonyme.

⑦4 Mandataire(s) : AUGUST DEBOUZY.

⑤4 Utilisation de NMN pour la prévention et/ou le traitement de la spondylarthrite ankylosante et compositions
correspondantes.

⑤7 L'invention porte sur le nicotinamide mononucléotide,
un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un
de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour son uti-
lisation dans la prévention et/ou le traitement de la spondy-
larthrite ankylosante ainsi que les compositions le
comprenant.



FR 3 103 702 - A1



Description

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

DOMAINE DE L'INVENTION

[0001] La présente invention porte sur l'utilisation de nicotinamide mononucléotide (NMN), un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que de compositions le comprenant, pour le traitement et/ou la prévention de la spondylarthrite ankylosante.

ARRIERE-PLAN TECHNIQUE

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

[0003] La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire qui touche le plus souvent la colonne vertébrale, le bassin et le sacrum, caractérisant une forme de la maladie dite « axiale ». La forme dite « périphérique » touche les articulations autres que la colonne vertébrale. La spondylarthrite ankylosante peut également toucher les zones d'insertion des tendons et des muscles au niveau des os, dont notamment le tendon d'Achille, mais également d'autres organes tels que l'œil, le cœur et les intestins. La spondylarthrite ankylosante est fortement associée à la présence du marqueur HLA B27. La spondylarthrite ankylosante n'est pas une polyarthrite rhumatoïde. De plus, la spondylarthrite ankylosante raidit et déforme les articulations, et notamment la colonne vertébrale. Le patient ressent un raidissement de la colonne et des articulations, et une période plus ou moins longue de « dérouillage » du corps est nécessaire au patient le matin afin de pouvoir de nouveau se mouvoir. L'inflammation de la colonne vertébrale peut, comme dans le cas de l'articulation sacro-iliaque, évoluer vers l'ankylose. L'ankylose est une ossification de l'atteinte articulaire qui soude les différentes pièces osseuses formant l'articulation. Cette ankylose provoque une perte de mobilité et une gêne fonctionnelle importantes. Un des risques pour le patient est que l'ankylose consécutive à la formation d'os se développe dans une posture anormale du rachis. A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif et

les mécanismes physiopathologiques demeurent inconnus.

- [0004] La spondylarthrite ankylosante est une maladie évoluant par poussées inflammatoires pendant lesquelles l'inflammation est particulièrement forte espacées par des périodes dites de rémission pendant lesquelles le patient peut mener une vie normale.
- [0005] Les traitements symptomatiques de la spondylarthrite comprennent en premier lieu l'administration d'antalgiques pour réduire la douleur, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que de cortisone ou de ses dérivés pour réduire l'inflammation. Cependant, l'administration chronique de ces médicaments endommagent, entre autres, l'estomac, le foie et les reins. De plus, l'utilisation chronique de dérivés de la cortisone induit notamment une fragilité osseuse, des effets neuropsychiatriques, une fonte musculaire et une réduction de l'immunité, laissant le patient vulnérable aux infections. Par ailleurs, leur efficacité se réduit avec le temps nécessitant l'augmentation des doses ou le recours à des médicaments plus agressifs et souvent, causant davantage d'effets secondaires tels que les anti-TNF, le méthotrexate ou la sulfasalazine par exemple.
- [0006] Le méthotrexate est un anticancéreux utilisé pour prévenir et réduire le nombre de poussées inflammatoires. Cependant, ce médicament comprend de nombreux effets secondaires tels que fièvre, anémie, troubles respiratoires, risques tératogènes et toxicité médullaire entre autres risques. De ce fait, il n'est pas correctement toléré par tous les patients. D'autres médicaments, en remplacement ou en conjonction avec le méthotrexate, sont utilisés tels que des inhibiteurs du TNF (pour « Tumor Necrosis Factor » en anglais), protéine impliquée dans les processus inflammatoires. La sulfasalazine, un anti-inflammatoire, est également utilisée dans le traitement de certaines formes de la spondylarthrite ankylosante lorsque la prise d'AINS ne suffit plus. Cependant, les effets secondaires sont fréquents et comprennent notamment maux d'estomac, éruptions cutanées et plaies buccales. En outre, le méthotrexate et la sulfasalazine ne sont pas efficaces pour les formes axiales de la spondylarthrite ankylosante et leur efficacité est limitée à la forme périphérique. Enfin, dans les cas les plus graves, seule la chirurgie permet de corriger les déformations du squelette et les formes invalidantes de la maladie.
- [0007] Aucun de ces médicaments n'est exempt d'effets secondaires. Il existe notamment un risque d'affaiblissement du système immunitaire, ainsi qu'une forte toxicité sur les organes vitaux du patient tels que le foie et le rein.
- [0008] Il existe donc un besoin de développer de nouvelles compositions pour le traitement et/ou la prévention de la spondylarthrite ankylosante qui réduisent les inconvénients de l'art antérieur.

Résumé de l'invention

- [0009] Ces objectifs sont atteints grâce à l'invention tel que décrite ci-dessous.
- [0010] La présente invention a pour objet le nicotinamide mononucléotide (NMN), un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la spondylarthrite ankylosante.
- [0011] Avantageusement, le dérivé pharmaceutiquement acceptable du NMN peut être le dihydronicotinamide mononucléotide (NMN-H).
- [0012] Avantageusement, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être utilisé pour prévenir ou traiter la forme périphérique de la spondylarthrite ankylosante.
- [0013] Avantageusement, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être utilisé pour prévenir ou traiter la forme axiale de la spondylarthrite ankylosante.
- [0014] Avantageusement, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être utilisé dans une quantité comprise entre 1 mg/kg/jour et 100 mg/kg/jour, de préférence entre 5 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour, de manière davantage préférée entre 10 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour.
- [0015] Avantageusement, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré par voie orale, oculaire, sublinguale, intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, intra-articulaire, sous-cutanée, transcutanée, vaginale, périurale, intravésicale, rectale ou inhalation.
- [0016] Dans un mode de réalisation préféré, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré par voie orale.
- [0017] Dans un mode de réalisation davantage préféré, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré sous forme d'un comprimé sublingual ou d'une gélule gastrorésistante.
- [0018] Dans un mode de réalisation alternatif préféré, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré par voie intra-articulaire.
- [0019] Avantageusement, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être utilisé dans le traitement et/ou la prévention de la spondylarthrite ankylosante chez des mammifères, de préférence des humains.
- [0020] Avantageusement, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être utilisé en combinaison avec au moins un agent thérapeutique supplémentaire.
- [0021] Avantageusement, l'au moins un agent thérapeutique supplémentaire peut être un an-

talgique, un anti-inflammatoire non stéroïdien, la cortisone, un dérivé de la cortisone, un immunosuppresseur, un immunomodulateur, un anti-TNF, un anti-interleukine et leurs combinaisons.

- [0022] Avantageusement, l'antalgique peut être choisi parmi le paracétamol, l'aspirine, la codéine, la dihydrocodéine, le tramadol, la morphine, la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la nalbuphine, l'oxycodone, la péthidine et leurs combinaisons.
- [0023] Avantageusement, l'anti-inflammatoire non stéroïdien peut être choisi parmi l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène, l'alminoprofène, l'acéclofénac, l'acide méfénamique, l'acide niflumique, l'acide tiaprofénique, le célécoxib, le dexkétoprofène, le diclofénac, l'étodolac, l'étoricoxib, le fénoprofène, le flurbiprofène, l'indométacine, le méloxicam, le nabumétone, le piroxicam, le sulindac, le ténoxycam et leurs combinaisons.
- [0024] Avantageusement, le dérivé de la cortisone peut être choisi parmi la bétaméthasone, la ciprofloxacine, le cortivazol, la dexaméthasone, la fludrocortisone, le methylprednisolone, le prednisolone et la triamcinolone et leurs combinaisons.
- [0025] Avantageusement, l'immunosuppresseur peut être choisi parmi l'azathioprine, le cyclophosphamide, le chlorambucil, la ciclosporine, le méthotrexate et leurs combinaisons.
- [0026] Dans un mode de réalisation préféré, l'immunosuppresseur peut être le méthotrexate ou la ciclosporine, de manière davantage préférée le méthotrexate.
- [0027] Avantageusement, l'immunomodulateur peut être choisi parmi le léflunomide, la sulfasalazine et leurs combinaisons, de préférence la sulfasalazine.
- [0028] Avantageusement, l'anti-TNF peut être choisi parmi l'infliximab, l'etanercept, l'adalimumab, le certolizumab, le golimumab et leurs combinaisons.
- [0029] Avantageusement, l'anti-interleukine peut être un anti-interleukine 17.
- [0030] Avantageusement, l'inhibiteur de l'interleukine 17 peut être choisi parmi l'ixékizumab et le sécukinumab.
- [0031] Avantageusement, l'anti-interleukine peut être un anti-interleukine 12, de préférence l'ustekinumab.
- [0032] La présente invention porte également sur une composition comprenant du nicotinamide mononucléotide (NMN), un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la spondylarthrite ankylosante.
- [0033] De préférence, la composition selon l'invention comprend en outre au moins un agent thérapeutique supplémentaire tel que ceux définis ci-dessus.
- [0034] Avantageusement, la composition selon l'invention peut se présenter sous la forme d'un comprimé, d'une gélule, d'un sachet, d'un granulé, d'une capsule molle, d'une

pastille, d'un lyophilisat, d'une suspension, d'un gel, d'un sirop, d'une solution, d'une émulsion eau/huile, d'une émulsion huile/eau, d'une huile, d'une crème, d'un lait, d'une pulvérisation, d'une pommade, d'une ampoule, d'un suppositoire, d'un collyre, d'une ovule vaginale, d'une capsule vaginale, d'un liquide pour inhalation, d'un inhalateur à poudre sèche, d'un inhalateur pressurisé à valve doseuse.

- [0035] Avantageusement, la composition selon l'invention peut être une composition pharmaceutique.
- [0036] Avantageusement, la composition selon l'invention peut être un complément alimentaire.
- [0037] Avantageusement, la composition selon l'invention peut être administrée par voie orale, oculaire, sublinguale, intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, intra-articulaire, sous-cutanée, transcutanée, vaginale, péridurale, intravésicale, rectale ou inhalation.
- [0038] Dans un mode de réalisation préféré, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré par voie orale.
- [0039] Dans un mode de réalisation davantage préféré, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré sous forme d'un comprimé sublingual ou d'une gélule gastrorésistante.
- [0040] Dans un mode de réalisation préféré, le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré par voie injectable, de préférence intra-articulaire.
- [0041] Dans un mode de réalisation préféré, la composition selon l'invention peut en outre comprendre au moins un agent thérapeutique supplémentaire tel que défini ci-dessus pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la spondylarthrite ankylosante tel qu'exposé ci-dessus.

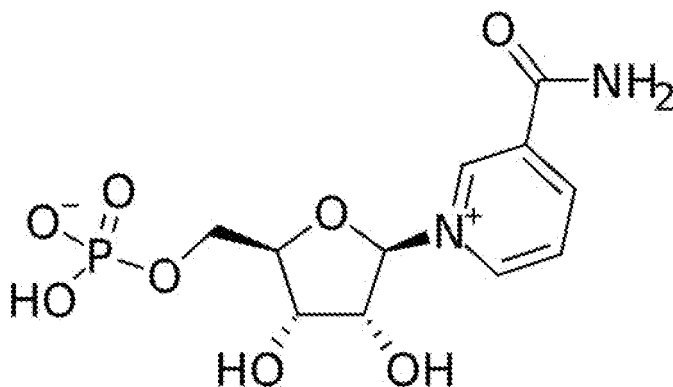
DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

- [0042] La présente invention a pour objet le nicotinamide mononucléotide (NMN), un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la spondylarthrite ankylosante ainsi que des compositions le comprenant.
- [0043] Le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) est une coenzyme présente dans toutes les cellules vivantes. Le NAD existe dans la cellule soit sous sa forme oxydée NAD⁺, soit sous sa forme réduite NADH. Le rôle de NAD est celui d'un transporteur d'électrons intervenant dans les réactions d'oxydoréduction du métabolisme. Le NAD intervient en outre dans de nombreux processus cellulaires tels que la ribosylation de l'ADP dans le cadre de modifications post-traductionnelles des protéines.

[0044] Le NAD peut être synthétisé de novo par la cellule à partir d'acides aminés comme le tryptophane ou l'aspartate. Cependant, cette synthèse est marginale car la principale voie de synthèse de NAD est la voie de sauvetage par laquelle la cellule, et principalement le noyau cellulaire, recycle des composés pour reformer le NAD à partir de précurseurs. Les précurseurs du NAD comprennent la niacine, le nicotinamide riboside, le nicotinamide mononucléotide et le nicotinamide.

[0045] Le NMN est un des composés permettant la synthèse de NAD par la voie de sauvetage et a pour formule :

[0046] [Chem.1]



[0047] Les inventeurs ont en effet démontré que l'utilisation du NMN, de ses sels et/ou dérivés pharmaceutiquement acceptables et de la composition selon l'invention permettait d'obtenir un effet sur le gonflement des articulations provoqué par la spondylarthrite ankylosante, sans pour autant présenter d'effets indésirables. Plus exactement, les inventeurs ont constaté que le NMN permettait de traiter les poussées inflammatoires caractéristiques de la spondylarthrite ankylosante en réduisant le gonflement des articulations, l'inflammation au niveau de la colonne vertébrale et l'ankylose du bassin de manière significative. Par ailleurs, l'administration chronique de NMN permet de prévenir, ou à tout le moins d'espacer, la survenue de ces poussées. En effet, administré de manière chronique entre chaque poussée, le NMN et les compositions le comprenant permettent de réduire l'inflammation et par conséquent d'éviter, ou à tout le moins d'espacer, les poussées de spondylarthrite ankylosante. Le NMN est particulièrement efficace pour traiter la forme axiale ainsi que la forme périphérique de la spondylarthrite ankylosante.

[0048] De plus, l'utilisation de NMN, molécule naturellement présente dans le corps, présente de nombreux avantages. Notamment, le NMN ne pose aucun problème de tolérance chez les patients. L'utilisation de NMN et de la composition selon l'invention n'induit en effet aucune allergie. De plus, l'utilisation de NMN et de la composition selon l'invention ne provoque pas les effets secondaires fréquemment rencontrés avec les traitements conventionnels.

- [0049] Le NMN n'induit notamment aucun phénomène de dépendance physique ou psychologique, contrairement aux antalgiques comprenant de la morphine ou les dérivés de l'opium. Le NMN n'induit en outre aucune fragilité osseuse ou vulnérabilité aux infections comme cela est observé avec l'administration chronique de cortisone ou de ses dérivés. L'utilisation de NMN et de la composition selon l'invention pour prévenir et/ou traiter la spondylarthrite ankylosante est donc sûre pour les patients.
- [0050] Le NMN et la composition selon l'invention peuvent également être utilisés chez l'enfant et l'adulte. Le NMN est en effet bien toléré par les enfants. Dans le contexte de l'invention, on considère qu'un patient est un enfant lorsque son âge est inférieur à 18 ans et qu'il est un adulte à partir de 18 ans. Par conséquent, l'invention trouve également son intérêt pour traiter la spondylarthrite ankylosante chez les enfants.
- [0051] Dans le contexte de l'invention, un sel ou un excipient « pharmaceutiquement acceptable » désigne tout sel ou tout excipient autorisé par la Pharmacopée européenne (notée « Ph. Eur. ») et la pharmacopée américaine (désignée par « United States Pharmacopeia (USP) » en anglais).
- [0052] De tels sels sont non toxiques ou légèrement toxiques et sont obtenus à partir de base ou d'acide organiques ou non organiques des précurseurs de NAD. A titre d'exemple de sels, on peut citer les chlorures, les bromures, les fluorures, les iodures, les sulfates ainsi que les sels de sodium, de potassium, de magnésium, de formate, d'acétate, de propionate, de butyrate, de glutamate, d'aspartate, d'ascorbate, de benzoate, de carbonate, de citrate, de carbamate, de gluconate, de lactate, de méthyl bromure, de méthyl sulfate, de nitrate, de phosphate, de diphosphate, de succinate, de sulfonate, de trifluoromethanesulfonate, de trichloromethanesulfonate, de tribromomethanesulfonate, et de trifluoroacetate. De préférence, le sel est un chlorure.
- [0053] Dans un mode de réalisation davantage préféré, le NMN se trouve sous la forme d'un zwitterion. On entend par « zwitterion » une espèce chimique moléculaire possédant des charges électriques de signe opposé et situées, en général, sur des atomes non adjacents de la molécule.
- [0054] Les dérivés pharmaceutiquement acceptables du NMN divulgués dans la demande internationale WO 2017/024255A1 peuvent convenir à la mise en œuvre de l'invention.
- [0055] De préférence, le dérivé du NMN est le dihydronicotinamide mononucléotide (noté NMN-H).
- [0056] L'utilisation de NMN, d'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que de compositions le comprenant selon l'invention permet premièrement de traiter l'inflammation lors de poussées de spondylarthrite ankylosante ainsi que la sensation de raidissement de la colonne vertébrale.

- [0057] La réduction de l'inflammation, et notamment du gonflement, des articulations ainsi que la prévention des poussées inflammatoires permettent également de réduire la douleur liée à l'inflammation et de réduire le raidissement des articulations. Cela permet donc d'éviter l'administration, ou à tout le moins de réduire la fréquence d'administration et la dose, de médicaments utilisés pour lutter contre les symptômes de la spondylarthrite ankylosante à savoir les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la cortisone et/ou la cortisone et ses dérivés. Cela permet en outre d'éviter d'administrer les traitements utilisés de manière conventionnelle pour traiter la spondylarthrite ankylosante tel que le méthotrexate, ou à tout le moins de réduire leur fréquence d'administration ou leur dose.
- [0058] En réduisant le recours aux thérapies utilisées de manière conventionnelles, voire en les remplaçant, la présente invention permet donc d'éviter, ou à tout le moins de réduire, l'utilisation des traitements conventionnels de la spondylarthrite ankylosante et donc d'éviter, ou à tout le moins de réduire, l'apparition d'effets secondaires liés à ces thérapies.
- [0059] Outre l'aspect thérapeutique, l'invention permet donc de maintenir la qualité de vie du patient en lui permettant d'accomplir les gestes du quotidien avec davantage de facilité, et éventuellement d'éviter au patient de devoir arrêter toute activité professionnelle. L'invention participe donc à maintenir la qualité de vie du patient, ou à tout le moins éviter qu'elle ne se dégrade trop.
- [0060] Utilisation
- [0061] Selon la présente invention, le NMN, ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que des compositions le comprenant sont utilisés pour prévenir et/ou traiter la spondylarthrite ankylosante. Plus exactement, ils peuvent être utilisés de manière ponctuelle pour traiter une poussée de spondylarthrite ankylosante ou de manière chronique pour réduire l'inflammation et espacer l'apparition de poussées. En d'autres termes, le NMN, un de ses dérivés ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que des compositions les comprenant peuvent être utilisés à titre préventif ou curatif, afin de réduire l'inflammation, et en particulier le gonflement des articulations, de la colonne vertébrale et l'ankylose du bassin caractéristiques des formes périphérique et axiale de la spondylarthrite ankylosante.
- [0062] Le NMN et la composition selon l'invention peuvent être administrés à une quantité thérapeutiquement efficace. Dans le contexte de l'invention, une quantité thérapeutiquement efficace signifie que la composition est administrée à un patient en quantité suffisante pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.
- [0063] Dans un mode de réalisation, le NMN est utilisé dans une quantité comprise entre 1 mg/kg/jour et 100 mg/kg/jour, de préférence entre 5 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour, de

manière davantage préférée entre 10 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour.

- [0064] Le NMN et la composition selon l'invention peuvent être administrés une fois par jour ou plusieurs fois par jour. Notamment, le NMN et la composition selon l'invention peuvent être administrés entre 1 et 12 fois par jour, de préférence entre 2 et 10 fois par jour, de manière davantage préférée entre 3 et 5 fois par jour.
- [0065] La dose administrée et la fréquence d'administration dépendent notamment du niveau de développement de l'inflammation. Elles peuvent également dépendre divers facteurs tels que le poids, l'âge et le sexe du patient.
- [0066] Mode d'administration et forme galénique
- [0067] Le NMN, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables et les compositions le comprenant peuvent être administrés par voie orale, oculaire, sublinguale, intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, intra-articulaire, sous-cutanée, transcutanée, vaginale, péridurale, intravésicale, rectale ou inhalation.
- [0068] Selon le mode d'administration envisagé, la composition selon l'invention peut se présenter sous la forme d'un comprimé, d'une gélule, d'un sachet, d'un granulé, d'une capsule molle, d'un lyophilisat, d'une pastille, d'une suspension, d'un gel, d'un sirop, d'une solution, d'une émulsion eau/huile, d'une émulsion huile/eau, d'une huile, d'une crème, d'un lait d'une pulvérisation, d'une pommade, une ampoule, un suppositoire, un collyre, une ovule vaginale, d'une capsule vaginale, un liquide pour inhalation, d'un inhalateur à poudre sèche, d'un inhalateur pressurisé à valve doseuse.
- [0069] Dans un mode de réalisation préféré, le NMN et la composition selon l'invention sont administrés par voie injectable, et notamment par voie sous-cutanée, intraveineuse ou intra-articulaire, de préférence intra-articulaire.
- [0070] Dans un mode de réalisation préféré, le NMN et la composition selon l'invention sont administrés par voie orale.
- [0071] La forme orale selon l'invention peut également être à libération immédiate : une telle forme galénique permet une absorption rapide du précurseur de NAD et ainsi un délai d'action réduit. Les formes galéniques à libération immédiate sont notamment les comprimés dispersibles, effervescents, orodispersibles et sublinguaux.
- [0072] Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou pelliculés qui peuvent être dispersés dans un liquide avant administration afin d'avoir une dispersion homogène. Les comprimés dispersibles se désagrègent habituellement en trois minutes une fois mis dans de l'eau ou un autre liquide.
- [0073] Un comprimé effervescent est un comprimé conçu pour se fragmenter et se dissoudre rapidement dans l'eau ou dans un autre liquide et ceci en libérant du dioxyde de carbone (CO₂). Cette libération induit l'effervescence et la fragmentation du comprimé.

- [0074] Un comprimé orodispersible est un comprimé dispersible qu'on place sur la langue. Le principe actif est alors absorbé au niveau de la muqueuse gastro-intestinale.
- [0075] On entend par « comprimé sublingual » un lyophilisat oral se plaçant sous la langue afin que le principe actif soit absorbé par la muqueuse sublinguale, et notamment par les veine et artère ranines.
- [0076] La forme orale selon l'invention peut également être à libération retardée. La dissolution et l'absorption du précurseur de NAD s'effectuent au niveau intestinal, ce qui limite l'irritation gastrique ou la dégradation des principes actifs fragiles à pH acide. Il s'agit majoritairement de formes gastrorésistantes, c'est-à-dire que les comprimés ou granulés sont recouverts d'un film polymérique, insoluble en milieu acide mais perméable à l'eau en milieu alcalin ou de type lipidique dégradé par les lipases intestinales.
- [0077] On entend par « gastro-résistante » une forme galénique qui ne se dissout pas dans l'estomac. De telles formes galéniques sont à libération différée c'est-à-dire qu'elles présentent un enrobage ou une composition d'enrobage résistant au pH acide de l'estomac ($\text{pH} < 2$) pour se dissoudre dans l'intestin. Le caractère gastrorésistant est déterminé en suivant le test établi par la Pharmacopée européenne. Brièvement, le caractère gastrorésistant d'une gélule est mesuré dans de l'acide chlorhydrique 0,1 M à 37°C comme milieu de désagrégation dans un appareil à désagrégation. Ce milieu mime les conditions physicochimiques de l'estomac. Les gélules sont incubées dans ce milieu pendant 1h. La gélule ne doit présenter ni signe de désagrégation, ni fissure pouvant entraîner une perte de contenu. La gélule est ensuite incubée pendant 1h dans une solution de tampon phosphate de pH 6,8 à 37°C, cette solution mimant les conditions du milieu intestinal conformément aux recommandations de la pharmacopée européenne. La gélule doit être totalement désagrégée en moins d'une heure.
- [0078] La forme orale selon l'invention peut également être à libération prolongée et séquentielle. Les formes à libération séquentielle (libération à intervalle de temps précis) et prolongée (libération continue du principe actif jusqu'à épuisement) favorisent l'étalement de la libération du principe actif dans le temps afin de maintenir une concentration plasmatique efficace plus longtemps dans l'organisme du patient. De telles formes galéniques permettent d'obtenir un soulagement de la douleur du patient pendant un laps de temps plus long, et d'espacer les prises de médicament.
- [0079] Dans un mode de réalisation davantage préféré, le NMN et la composition selon l'invention sont administrés par voie orale, sous forme d'une gélule gastrorésistante ou d'un comprimé sublingual. Ces formes galéniques permettent une meilleure absorption et une meilleure distribution à tous les organes.
- [0080] Le mode d'administration et la forme galénique sont déterminés par l'homme du

métier en fonction de la localisation anatomique de la douleur à traiter et du patient.

[0081] Combinaisons thérapeutiques

[0082] Le NMN, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables et les compositions le comprenant peuvent également être utilisés en combinaison avec au moins un agent thérapeutique supplémentaire, en particulier les agents thérapeutiques utilisés de manière usuelle pour traiter les poussées de spondylarthrite ankylosante.

[0083] Plus précisément, les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la cortisone et ses dérivés peuvent être utilisés pour traiter et soulager les poussées de spondylarthrite ankylosante.

[0084] L'antalgique peut être choisi parmi le paracétamol, l'aspirine, la codéine, la dihydrocodéine, le tramadol, la morphine, la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la nalbuphine, l'oxycodone, la péthidine et leurs combinaisons.

[0085] De préférence, l'antalgique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'anti-inflammatoire non stéroïdien peut être choisi parmi l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène, l'alminoprophène l'acéclofénac, l'acide méfénamique, l'acide niflumique, l'acide tiaprofénique, le célécoxib, le dextkétoprofène, le diclofénac, l'étodolac, l'étoricoxib, le fénoprofène, le flurbiprofène, l'indométacine, le méloxicam, le nabumétone, le piroxicam, le sulindac, le ténoxycam et leurs combinaisons. L'administration conjointe d'anti-inflammatoire non stéroïdien et de NMN est particulièrement intéressante pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante. L'administration de NMN en combinaison avec des AINS permet d'une part de réduire la fréquence d'administration des AINS ainsi que la dose d'AINS administrée. Ainsi, cela permet de réduire les effets secondaires des AINS pour le patient. Cela permet également de prolonger l'efficacité des AINS chez les patients avant de modifier le traitement du patient.

[0086] Le dérivé de la cortisone peut être choisi parmi la bétaméthasone, la ciprofloxacine, le cortivazol, la dexaméthasone, la fludrocortisone, le méthylprednisolone, le prednisolone et la triamcinolone et leurs combinaisons.

[0087] Le NMN, ses sels ou ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ainsi que les compositions le comprenant peuvent également être administrés en combinaison avec un traitement de la spondylarthrite ankylosante tels qu'un immunosuppresseur, un immunomodulateur, un anti-TNF, un anti-interleukine ou leurs combinaisons. L'utilisation d'un tel traitement en combinaison avec le NMN, un de ses dérivés ou un de ses sels ainsi que de compositions les comprenant est également compatible avec l'administration d'antalgiques, d'AINS, de cortisone et/ou de dérivés de la cortisone pour traiter les poussées.

[0088] On entend par « anti-TNF » des molécules permettant d'inhiber l'action du TNF tels

que des anticorps dirigés contre le TNF, des anticorps dirigés contre le récepteur au TNF, des inhibiteurs compétitifs ou non compétitifs de la liaison du TNF à son récepteur. De même, on entend par « anti-interleukine » des molécules permettant d'inhiber l'action d'une interleukine spécifique tels que des anticorps dirigés contre ladite interleukine, des anticorps dirigés contre le récepteur à ladite interleukine, des inhibiteurs compétitifs ou non compétitifs de la liaison de ladite interleukine à son récepteur.

- [0089] L'immunosuppresseur peut être choisi parmi l'azathioprine, le cyclophosphamide, le chlorambucil, la ciclosporine, le méthotrexate et leurs combinaisons. De préférence, l'immunosuppresseur peut être le méthotrexate ou la ciclosporine, de manière davantage préférée le méthotrexate.
- [0090] L'immunomodulateur peut être choisi parmi le léflunomide, la sulfasalazine et leurs combinaisons, de préférence la sulfasalazine.
- [0091] L'anti-TNF peut être choisi parmi l'infliximab, l'etanercept, l'adalimumab, le certolizumab, le golimumab et leurs combinaisons. L'utilisation conjointe d'anti-TNF et de NMN dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante peut être particulièrement intéressante, qu'il s'agisse de la forme axiale ou périphérique de la maladie.
- [0092] L'anti-interleukine peut être un inhibiteur de l'interleukine 17, choisi parmi l'ixékizumab et le sécukinumab. L'anti-interleukine peut également être un anti-interleukine 12, de préférence l'ustekinumab. L'ustekinumab est un anticorps permettant de cibler l'interleukine 12 et l'interleukine 23.
- [0093] L'administration de NMN, un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, en association d'un des traitements susmentionnés de la spondylarthrite ankylosante permet notamment de réduire la fréquence d'administration de ces traitements et/ou la dose administrée, et par conséquent la survenue et l'importance des effets indésirables liés à ces traitements. L'administration combinée de NMN avec les traitements conventionnels de la spondylarthrite ankylosante permet par ailleurs de retarder le moment où ces traitements perdent leur efficacité sur la maladie. L'administration combinée de NMN avec ces traitements permet donc de prolonger leur efficacité et permettent donc d'offrir davantage d'alternatives thérapeutiques aux patients.
- [0094] Compositions
- [0095] Avantageusement, le NMN et la composition selon l'invention sont utilisés en combinaison avec au moins un agent thérapeutique supplémentaire. Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend le NMN, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, un excipient pharmaceutiquement acceptable. La composition selon l'invention peut comprendre en outre au moins un agent thérapeutique supplémentaire tel que ceux

mentionnés ci-dessus.

[0096] Dans le contexte de la présente invention, un « excipient » désigne toute substance autre que le NMN dans la composition et n'ayant pas d'effet thérapeutique.

L'excipient n'interagit pas sur le plan chimique avec le NMN ou tout agent thérapeutique supplémentaire.

[0097] L'excipient peut être choisi parmi un agent de charge, un lubrifiant, un arôme, un colorant, un émulsifiant, un agent de compression, un diluant, un conservateur, un gélifiant, un plastifiant, un tensioactif ou leurs combinaisons. L'homme de l'art sait quel excipient choisir en fonction de la forme galénique qu'il aura choisie.

[0098] La composition selon l'invention peut être une composition pharmaceutique. En ce cas, l'excipient est un excipient pharmaceutiquement acceptable tel que défini ci-dessus.

[0099] La composition selon l'invention peut également être un complément alimentaire.

[0100] Dans un mode de réalisation préféré, la composition selon l'invention peut en outre comprendre au moins un agent thérapeutique supplémentaire tel que défini ci-dessus pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la spondylarthrite ankylosante tel qu'exposé ci-dessus.

FIGURES

[0101] [fig.1] est un graphique montrant l'évolution de la moyenne du poids des souris en fonction des traitements.

[0102] [fig.2] est un graphique montrant l'évolution de la moyenne du score articulaire en fonction des traitements.

[0103] [fig.3] est un graphique montrant l'évolution de la moyenne du score de queue en fonction des traitements.

EXEMPLE

[0104] Dans la suite de la présente description, les exemples sont fournis à titre illustratif de la présente invention et ne visent en aucun cas à en limiter la portée.

[0105] L'efficacité de l'utilisation de NMN selon l'invention a été évaluée chez des souris TgA86 servant de modèle de spondylarthrite ankylosante âgées de 3 semaines. Les souris TgA86 développent une spondylarthrite ankylosante périphérique et axiale avec une incidence de 100%. Chez ces souris, la forme périphérique se manifeste par un gonflement articulaire et une déformation des pattes tandis que la forme axiale est caractérisée cliniquement par des queues courbes et une ankylose du bassin.

[0106] Brièvement, des souris mâles TgA86 ont été réparties en deux groupes comprenant chacun dix souris : (i) un groupe contrôle dans lequel les souris sont traitées avec le véhicule c'est-à-dire une solution de NaCl à 0,9% (10 mL/kg) noté « Véhicule » ; (ii) un groupe de souris traitées au NMN (185 mg/kg) noté « NMN ». Les solutions sont

injectées par voie intrapéritonéale.

[0107] Les souris sont traitées pendant 10 semaines selon les conditions mentionnées ci-dessus. Le score articulaire, le score de queue et le poids des souris sont mesurés toutes les semaines. Le score articulaire est établi selon le tableau 1 suivant :

[0108] [Tableaux1]

Pathologie périphérique		
Score articulaire	Interprétation	Paramètres
0	Pas de maladie	Pas d'arthrite (apparence normale, la souris peut supporter son poids en s'accrochant à une surface inversée ou inclinée telle qu'une grille métallique ou un couvercle de cage pendant un certain temps, force de prise maximale).
0.5	Maladie légère	Apparition de l'arthrite : léger gonflement articulaire, tous les autres paramètres comme le score 0.
1	Maladie légère à modérée	Déformation articulaire en raison du gonflement, inflammation de la patte, tous les autres paramètres comme le score 1.
1.5	Maladie modérée	Gonflement de l'articulation de la patte, déformation + déformation vers l'intérieur du dernier doigt, appui bref lorsque la souris s'accroche à une surface inversée ou inclinée telle qu'une grille métallique ou un couvercle de cage, force de prise réduite.
2	Maladie modérée à sévère	Gonflement important de l'articulation de la patte et des doigts, déformation de l'articulation de la jambe, déformation, pas de support lorsque la souris s'accroche à une surface inversée ou inclinée comme une grille métallique ou un couvercle de cage, pas de force de préhension, escalade/alimentation affectée.

[0109] Le score de queue est un indicateur permettant d'évaluer la forme axiale de la spon-

dylarthrite ankylosante et de l'ankylose du bassin (voir

<https://www.biomedcode.com/wp-content/uploads/2019/07/TgA86-white-paper.pdf>).

Le score de queue est établi selon le tableau 2 suivant :

[0110] [Tableaux2]

Pathologie axiale		
Score de queue	Interprétation	Paramètres
0	Pas de maladie	Normal. Phénotype de la queue normal.
1	Maladie modérée	Queue normale avec les premiers signes de flexion de la queue (flexion légère en un ou plusieurs endroits).
2	Maladie modérée à sévère	Multiples flexions légères à sévères de la queue (flexions serrées).
3	Maladie sévère	Ankylose de la queue avec de sévères flexions serrées de la queue.

[0111] La significativité des valeurs analysées avec le test de Student (T-test) sont indiquées comme indiqué dans le tableau 3 :

[0112] [Tableaux3]

	Symbole
T-test >0.1	*
T-test >0.05	**

[0113] Comme on peut le voir sur la figure 1, le poids des souris traitées par le NMN suit une évolution similaire à celui du groupe contrôle. La baisse observée n'est pas significative. Ce résultat démontre que le NMN est bien supporté par les souris et n'induit aucune souffrance ou toxicité chez l'animal. L'administration de NMN est donc sûre.

[0114] Comme on peut le voir sur la figure 2, l'administration de NMN permet de réduire le score articulaire des souris par rapport au groupe contrôle, c'est-à-dire que l'administration de NMN permet de réduire l'inflammation des articulations dans ce modèle de spondylarthrite ankylosante périphérique. La réduction est par ailleurs particulièrement significative à partir de la 5^{ème} semaine de traitement, démontrant ainsi l'efficacité du traitement par le NMN sur les gonflements des articulations induit par la spondylarthrite ankylosante.

[0115] La figure 3 montre l'évolution du score de queue permettant de déterminer l'amélioration ou l'aggravation de la forme axiale de la spondylarthrite ankylosante dans ce modèle de souris. Comme on peut le voir, l'administration de NMN permet de

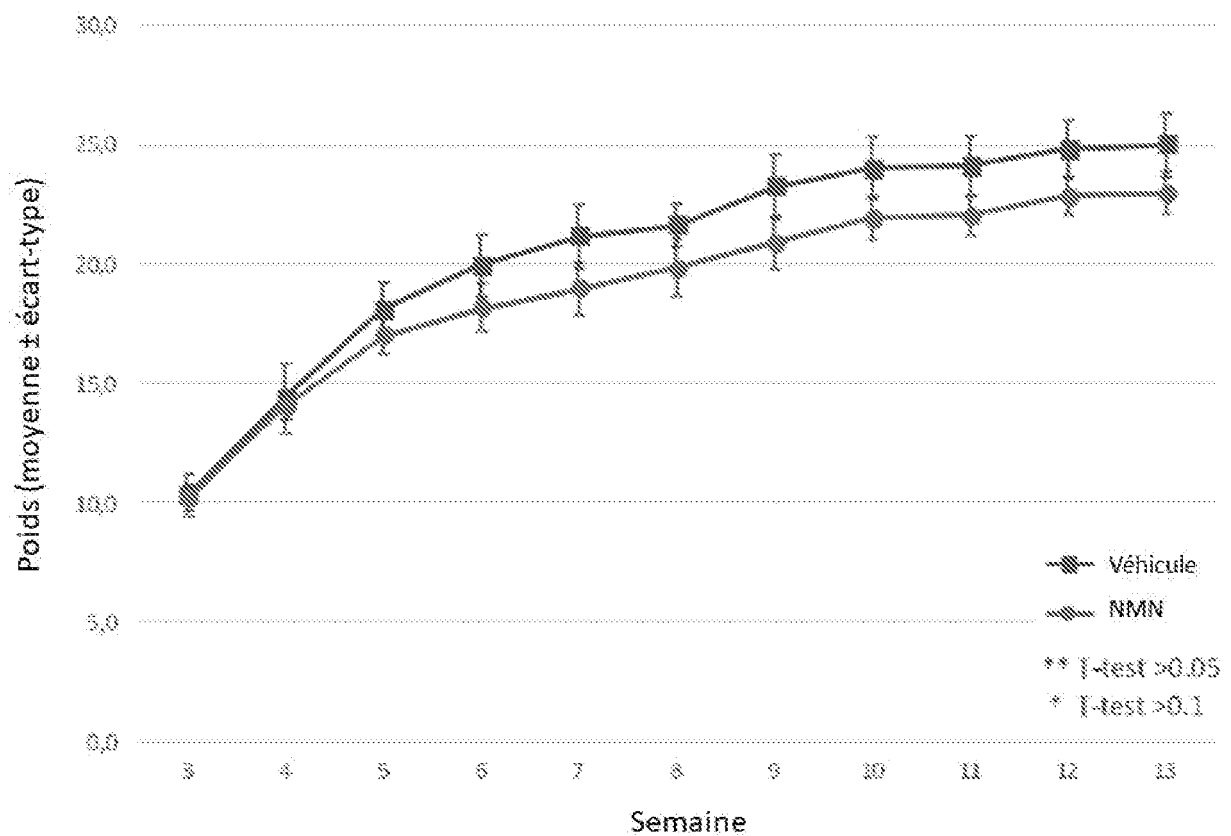
réduire le score de queue chez les souris traitées par rapport au groupe contrôle, c'est-à-dire que la colonne vertébrale des souris est moins déformée et le bassin moins ankylosé. La réduction est significative dès la deuxième semaine de traitement. Par conséquent le NMN est efficace pour traiter la forme axiale de la spondylarthrite ankylosante.

- [0116] Le NMN, ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que les compositions le comprenant peuvent donc être utilisés avec succès et sécurité pour traiter et prévenir la spondylarthrite ankylosante. La présente invention permet donc de fournir une alternative thérapeutique aux traitements conventionnels de la spondylarthrite ankylosante, ou à tout le moins de proposer un complément thérapeutique aux traitements conventionnels afin de réduire leur fréquence d'utilisation et leur dosage. Du fait de l'innocuité du NMN, de ses dérivés pharmaceutiquement acceptable ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que des compositions le comprenant, la présente invention permet de traiter et/ou prévenir la spondylarthrite ankylosante sans induire les effets secondaires provoqués par les traitements conventionnels.

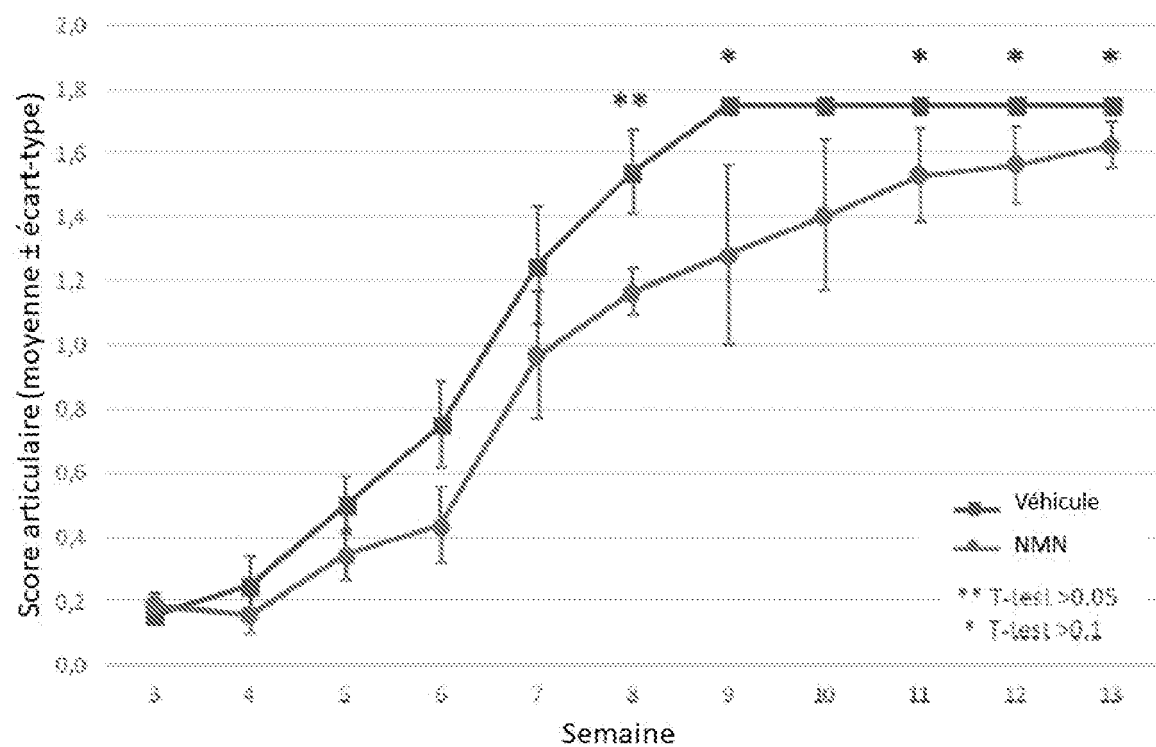
Revendications

- [Revendication 1] Nicotinamide mononucléotide (NMN), un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la spondylarthrite ankylosante.
- [Revendication 2] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon la revendication 1 sous une forme adaptée pour son administration par voie orale, oculaire, sublinguale, intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, intra-articulaire, sous-cutanée, transcutanée, vaginale, péridurale, intravésicale, rectale ou inhalation.
- [Revendication 3] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes dans laquelle le dérivé pharmaceutiquement acceptable du NMN est le dihydronicotinamide mononucléotide (NMN-H).
- [Revendication 4] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes en combinaison avec au moins un agent thérapeutique supplémentaire.
- [Revendication 5] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon la revendication 4 dans lequel l'au moins un agent thérapeutique supplémentaire est un antalgique, un anti-inflammatoire non stéroïdien, la cortisone, un dérivé de la cortisone, un immunosuppresseur, un immunomodulateur, un anti-TNF, un anti-interleukine et leurs combinaisons.
- [Revendication 6] Nicotinamide mononucléotide pour son utilisation selon la revendication 5 dans lequel l'au moins un agent thérapeutique supplémentaire est un immunosuppresseur choisi parmi le methotrexate et la ciclosporine, de préférence le methotrexate.
- [Revendication 7] Composition comprenant du nicotinamide mononucléotide, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable pour son utilisation selon l'une des revendications 1 à 6.
- [Revendication 8] Composition selon la revendication 7 sous une forme adaptée pour son administration sous forme orale ou injectable.
- [Revendication 9] Composition selon la revendication 8 sous forme d'un comprimé sublingual ou d'une gélule gastrorésistante.

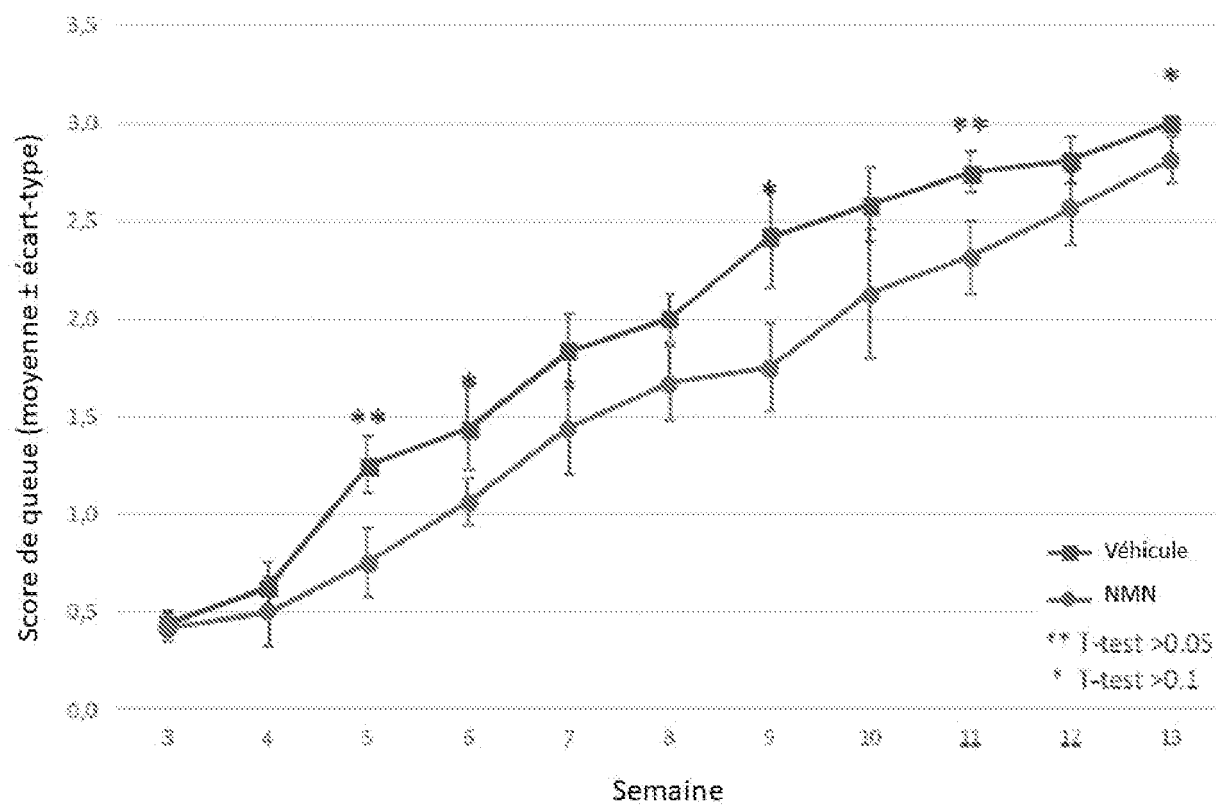
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 874525
FR 1913423

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 2014/059031 A2 (HARVARD COLLEGE [US]) 17 avril 2014 (2014-04-17) * page 48, lignes 5-12; revendications 1,8,11 * -----	1-9	A61K31/706 A61K31/455 A61P29/00
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K A61P A01K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 juillet 2020		Bareyt, Sébastien	
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			

RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1913423 FA 874525

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 **28-07-2020**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2014059031 A2	17-04-2014	US 2015265642 A1	24-09-2015
		WO 2014059031 A2	17-04-2014
