

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 31293 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 33/34; A61K 9/127; A61K 9/50; A61P 27/02**
(43) Date de publication : **01.04.2010**

(21) N° Dépôt : **32248**

(22) Date de Dépôt : **02.10.2009**

(30) Données de Priorité : **23.03.2007 EP 07104792.2 ; 28.06.2007 EP 07111322.9**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/053283 19.03.2008**

(71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**

(72) Inventeur(s) : **KIS, Georg Ludwig ; VANDERMANDER, Jacques**

(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **UTILISATION D'UN SEL DE CUIVRE MASQUE OU ENROBE POUR LE TRAITEMENT D'UNE DEGENERESCENCE MACULAIRE**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION PORTE SUR UN PROCÉDÉ SERVANT À PROTÉGER DE LA DÉCOMPOSITION DES COMPOSÉS ET/OU DES COMPOSITIONS SENSIBLES AU CUIVRE, PAR UTILISATION D'UN SEL DE CUIVRE MASQUÉ OU ENROBÉ. DE PRÉFÉRENCE, LE CUIVRE EST ENROBÉ DE GÉLATINE, D'UN LIPOSOME OU D'UN MONO- ET D'UN DIGLYCÉRIDE.

Cas 50723FF

Abrégé

La présente invention concerne un procédé de protection de composés et/ou de compositions sensibles au cuivre contre la décomposition.

Nombre de lignes : 350

(HUIT PAGE)

(NOVATRIS AG)
(SABA & CO CASABLANCA)

Cas 50723FF

UTILISATION D'UN SEL DE CUIVRE MASQUE OU ENROBE POUR LE
TRAITEMENT D'UNE DEGENERESCENCE MACULAIRE

La présente invention concerne un procédé de protection de composés et/ou de compositions sensibles au cuivre contre la décomposition.

- 5 Les acides gras oméga-3 et de nombreuses vitamines ainsi que d'autres composés ou compositions pharmaceutiquement efficaces sont susceptibles de se décomposer au contact de sels de cuivre. Cette décomposition constitue essentiellement un problème durant le stockage de tels composés et/ou compositions, en particulier en présence de l'eau. La présence de l'eau signifie également des quantités minimales
- 10 d'eau, comme l'humidité per se, des traces d'eau dans l'un des composants d'une composition et/ou d'un composé, ou provient de l'humidité de l'environnement.

Il existe de nombreux composés et/ou compositions, qui contiennent un sel de cuivre à titre d'ingrédient important et souvent obligatoire. Dans une telle situation, l'interaction du sel de cuivre et du composé et/ou de la composition sensible au

15 cuivre est contrôlée en vertu des dispositions mentionnées dans les paragraphes suivants ; ceci signifie que la décomposition du composé et/ou de la composition sensible au cuivre est essentiellement inhibée ou typiquement prévenue.

Dans un premier aspect, le problème est résolu en dotant le sel de cuivre d'un masque ou d'un enrobage approprié. Ce masque ou enrobage supprime typiquement

20 l'interaction avec ledit composé et/ou composition sensible au cuivre. Le sel de cuivre est, par exemple, masqué ou enrobé avec – ou bien encastré dans – la gélatine ou des liposomes et/ou les deux à l'instar, par exemple, d'un sel de cuivre enrobé qui est encastré dans la gélatine. Il existe d'autres façons de protéger les sels de cuivre, comme en les encapsulant avec des mono- et des di-glycérides, comme

25 par exemple le produit connu Descote[®] qui est vendu sur le marché.

Les sels de cuivre peuvent former un complexe stable avec un composé de cyclodextrine approprié, qui pourrait typiquement libérer son propre sel de cuivre libre dans une étape ultérieure, par exemple quand c'est nécessaire lors d'une résolution enzymatique du complexe dans l'intestin.

- 30 Les sels de cuivre pourraient être enrobés avec un phospholipide zwitterionique y compris mais sans s'y limiter la phosphatidylcholine, la phosphatidylsérine, la phosphatidyléthanolamine, la spingomyéline et d'autres céramides, ainsi que divers autres phospholipides zwitterioniques.

Dans les exemples ci-joints, de nombreux composés sensibles au cuivre se

35 décomposent si le cuivre n'est pas correctement masqué ou enrobé. Une telle composition sensible au cuivre peut contenir par exemple :

Cas 50723FF

Exemple 1

Ingrédients	Quantité	Source
Vitamine C	500 mg	Ascorbate de calcium dihydraté, USP
Vitamine E	400 IU	Acétate d'alpha-tocophéryle, USP
Zinc	40 mg	Oxyde de zinc
Cuivre	1 mg	Carbonate cuprique, basique, d'après le Merck Index
Acides gras oméga-3 totaux	350 mg	Triglycérides d'acides oméga-3 Ph. Eur. 120 mg
(rapport DHA:EPA de 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1 ou 4:1)		
Lutéine	10 mg	FloraGlo 20% source naturelle
Zéaxanthine	2 mg	de la lutéine

Exemple 2

5 Dans une autre expérience, le cuivre, par exemple le carbonate cuprique, basique, est incorporé dans la coquille d'une capsule contenant les ingrédients mentionnés ci-dessous. Spécifiquement, les excipients de fabrication d'une telle coquille sont par exemple :

- gélatine 175 bloom (bovine)
- glycérine 99%, USP
- flocons de soja (hydrogénés), NF
- 10 huile de soja USP, et
- des colorants (au besoin), organiques et/ou inorganiques, par exemple le dioxyde de titane USP, l'oxyde de fer noir E172 et/ou l'oxyde de fer rouge E172

15 La stabilité de la composition ci-dessus est étudiée dans un contexte où le cuivre n'est pas masqué, et dans une situation où le cuivre est masqué dans la coquille, et par conséquent, n'est pas en contact direct avec les ingrédients sensibles au cuivre. La stabilité du procédé de masquage/enrobage décrit est corrélée au degré de décomposition d'un tel composé et/ou composition sensible au cuivre.

Exemple 3

240 mg d'huile de poisson avec DHA 70%	label 160 mg d'acides gras oméga-3
Acide docosahexaénoïque (DHA)	label 130 mg de DHA
Acide éicosapentaénoïque (EPA) faisant partie de l'huile de poisson	label 11 mg
91.5 mg d'ascorbate de calcium	label 60 mg de vitamine C
31.343 mg d'acétate de d,l-alpha-tocophéryle	label 20 mg de vitamine E
55 mg de lutéine 20% dans l'huile de carthame	label 10 mg de lutéine
12.447 mg d'oxyde de zinc	label 10 mg de zinc
0.45mg de carbonate cuprique basique	label 0.25 mg de cuivre
Zéaxanthine faisant partie de la lutéine	label 0.8 mg

Cas 50723FF

La composition ci-dessus peut contenir d'autres excipients de production d'une formulation galénique cible, par exemple de fabrication d'une coquille d'une capsule ou semblables.

Exemple 4

5 Stabilité des acides gras oméga-3 dans des capsules gélatineuses molles après 2 jours de stockage à 80°C (humidité ambiante c.-à-d. 50-70% d'humidité relative)

(Changement de la teneur des composants d'acides gras oméga-3)

10 Les essais de mesure du pourcentage pondéral d'EPA et de DHA après stockage sont effectués par une chromatographie en phase gazeuse d'après le procédé standard décrit dans la pharmacopée européenne 5.4.

Composants d'acides gras oméga-3	Formulation avec du cuivre non masqué	Formulations avec du cuivre masqué	
	Une formulation comme révélée dans l'exemple 3 : (avec le carbonate cuprique, basique). La coquille est identique à la coquille décrite dans l'exemple 2 mais ne contient pas de cuivre	Une formulation comme révélée dans l'exemple 3, où le carbonate cuprique, basique est remplacé par DESCOTE® (gluconate de cuivre enrobé) 2.250 mg correspondant à 0.25 mg de cuivre. La coquille est identique à la coquille décrite dans l'exemple 2 mais ne contient pas de cuivre	Une formulation comme révélée dans l'exemple 3, cependant le cuivre est omis de cette formulation. Le cuivre est cependant dans la coquille, à savoir 0.45 mg de carbonate cuprique, basique (correspondant à 0.25 mg de cuivre) comme décrit dans l'exemple 2
EPA en % pondéral	diminution de 5.0%	diminution de 1.7%	Inchangé (pas de diminution)
DHA en % pondéral	aucun changement détectable	aucun changement détectable	Inchangé (pas de diminution)
acides gras oméga-3** autres que l'EPA et le DHA en % pondéral	diminution de 1.9%	diminution de 0.4%	Inchangé (pas de diminution)

** D'autres acides gras oméga-3 dénotent la somme de l'acide alpha-linolénique (ALA), de l'acide stéaridonique (SA), de l'acide éicosatétraénoïque (ETA) et de l'acide docosapentaénoïque (DPA).

Conventions bibliographiques :

15 Comme utilisé ci-inclus, le cuivre ou le sel de cuivre sont utilisés de façon interchangeable et comprennent de préférence le Cu²⁺ mais peuvent également comprendre le Cu⁺. Un sel de cuivre contient de préférence un anion pharmaceutiquement acceptable comme un chlorure, un oxyde, un hydroxyde, un gluconate, un carbonate, un sulfate ou semblables.

20 Comme utilisé ci-inclus, un acide gras oméga-3 est principalement, mais non uniquement, l'acide éicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Cas 50723FF

Comme utilisé ci-inclus, l'expression cuivre ou sel de cuivre masqué, enrobé ou encastré désigne un sel de cuivre avec un agent masquant, enrobant ou encastrant, qui prévient de façon efficace une interaction directe du sel de cuivre avec le composé et/ou la composition sensible au cuivre.

- 5 Comme utilisé ci-inclus, une matière de capsule digestible est par exemple la matière de coquille décrite dans l'exemple 2 ci-dessus, mais est en général toute capsule ou coquille de capsule ou matière de capsule utilisée dans le métier pour des capsules pharmaceutiques/alimentaires/nutraceutiques, qui sont habituellement des compositions polymériques organiques et pharmaceutiquement compatibles (non-toxiques, biodégradables, digestibles dans l'intestin ou l'estomac selon ce qui est considéré convenable).

Comme utilisé ci-inclus, l'expression composition pharmaceutique désigne typiquement une composition supplément diététique et/ou une composition nutraceutique et vice versa.

- 15 Dans un autre aspect, la présente invention concerne l'utilisation d'un sel de cuivre masqué ou enrobé dans une composition pharmaceutique pour le traitement d'une maladie traitable avec un sel de cuivre, par exemple, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou la rétinopathie diabétique (RD).

- 20 L'invention concerne également l'utilisation d'un sel de cuivre masqué ou enrobé dans un procédé de stabilisation d'une composition pharmaceutique.

L'invention concerne également une composition pharmaceutique stable au stockage contenant un acide gras oméga-3 et un sel de cuivre enrobé ou masqué.

- 25 L'invention concerne également l'utilisation d'un sel de cuivre masqué ou enrobé dans un procédé de stabilisation d'une composition de supplément diététique et/ou d'une composition nutraceutique contre une décomposition dépendant d'un sel de cuivre.

L'invention concerne également l'utilisation d'un sel de cuivre masqué ou enrobé dans un procédé de stabilisation d'une composition pharmaceutique contre une décomposition dépendant d'un sel de cuivre.

- 30 L'invention concerne également un système de délivrance de médicaments comprenant une matière de capsule digestible, ou une coquille, ou une matière de coquille, un ou plusieurs composants sensibles au cuivre comme la vitamine E, la lutéine ou les acides gras oméga-3, et un sel de cuivre caractérisé par le fait qu'il est placé dans la matière de la coquille de ce système de délivrance.

- 35 L'invention concerne également :

- 40 Une matière de capsule digestible, en particulier une matière de capsule digestible dans le tractus gastro-intestinal, contenant un sel de cuivre masqué et/ou enrobé, de préférence le sulfate de cuivre, le carbonate de cuivre et/ou le gluconate de cuivre, qui se caractérise par le fait que la matière de la capsule représente la matière de masquage et/ou d'enrobage du sel de cuivre ;

Cas 50723FF

Une matière de capsule digestible telle définie dans le paragraphe précédent, où le sel de cuivre est déjà recouvert d'un enrobage, et cet enrobage pourrait être la même ou une autre matière d'enrobage que la matière de la capsule ;

5 Une matière de capsule digestible telle définie dans les deux paragraphes précédents comprenant dans la cavité les ingrédients suivants : la vitamine C qui comprend ou qui est essentiellement constituée d'ascorbate de calcium, la vitamine E qui comprend ou qui est essentiellement constituée d'acétate de d,l-alpha-tocophéryle, le zinc qui comprend ou qui est essentiellement constitué d'oxyde de zinc, le cuivre qui comprend ou qui est essentiellement constitué d'oxyde de cuivre, de sulfate de
10 cuivre, de carbonate de cuivre ou de gluconate de cuivre, et un acide gras oméga-3 qui comprend ou qui est essentiellement constitué de triglycérides d'acides oméga-3 Ph.Eur.

L'utilisation d'un sel de cuivre masqué ou enrobé, ledit masquage étant obtenu conformément à la description faite ci-dessus, spécialement en forme d'une matière
15 de capsule digestible telle décrite ci-dessus, dans un nutriment ou dans un supplément diététique, en particulier pour une fin telle décrite ci-dessus, et facultativement en conjonction avec un traitement de la DMLA, comme le traitement avec Lucentis® ou Visudyne® ;

L'utilisation d'un sel de cuivre masqué ou enrobé conformément à la description ci-
20 dessus sous forme d'une composition de nutriment ou d'une composition de supplément diététique, dans la prévention/traitement de la DMLA et/ou de la RD.

Le procédé de traitement et/ou de prévention de la DMLA et/ou de la RD chez un
25 sujet en ayant besoin, qui consiste à administrer une quantité efficace d'une composition de nutriment ou d'une composition de supplément diététique contenant un sel de cuivre masqué ou enrobé conformément à la description ci-dessus.

30

35

Cas 50723FF

Revendications

1. L'utilisation d'un sel de cuivre masqué ou enrobé dans une composition pharmaceutique pour le traitement et/ou la prévention d'une maladie qui est possible à traiter et/ou à prévenir avec un sel de cuivre.
- 5 2. L'utilisation de la revendication 1, où la maladie est une dégénérescence maculaire liée à l'âge ou une rétinopathie diabétique.
3. L'utilisation d'un sel de cuivre masqué ou enrobé dans un procédé de stabilisation d'une composition pharmaceutique contre une décomposition dépendant du sel de cuivre.
- 10 4. L'utilisation conformément à l'une des revendications précédentes où la composition pharmaceutique comprend un ou plusieurs composés sensibles au cuivre comme un acide gras oméga-3, la vitamine C, la vitamine E, la lutéine et/ou la zéaxanthine.
- 15 5. L'utilisation conformément à l'une des revendications précédentes où le cuivre est enrobé avec la gélatine, un liposome ou un monoglycéride et un diglycéride.
6. L'utilisation conformément à l'une des revendications précédentes où le cuivre est le gluconate de cuivre, l'oxyde de cuivre, le carbonate de cuivre ou le chlorure de cuivre.
- 20 7. L'utilisation conformément à l'une des revendications précédentes où cet enrobage est un phospholipide zwitterionique y compris mais sans s'y limiter la phosphatidylcholine, la phosphatidylsérine, la phosphatidyléthanolamine, la spingomyéline et d'autres céramides, ainsi que divers autres phospholipides zwitterioniques.
- 25 8. L'utilisation conformément à l'une des revendications précédentes où le cuivre est un complexe de cyclodextrine et de cuivre.
9. Une matière de capsule digestible, en particulier une matière de capsule digestible dans le tractus gastro-intestinal, contenant un sel de cuivre masqué et/ou enrobé, qui se caractérise par le fait que la matière de capsule représente cette
30 matière de masquage et/ou d'enrobage du sel de cuivre.
10. La matière de capsule digestible de la revendication 9, où le sel de cuivre est déjà recouvert d'un enrobage, et l'enrobage peut être la même ou une autre matière de masquage que la matière de la capsule.
- 35 11. La matière de capsule digestible des revendications 9 et 10, les deux comprenant dans la cavité les ingrédients suivants : la vitamine C qui comprend ou qui est essentiellement constituée d'ascorbate de calcium, la vitamine E qui comprend ou qui est essentiellement constituée d'acéiate de d,l-alpha-tocophéryle, le zinc qui comprend ou qui est essentiellement constitué d'oxyde de zinc et un
40 acide gras oméga-3 qui comprend ou qui est essentiellement constitué de triglycérides d'acides oméga-3 Ph.Eur.

Cas 50723FF

12. L'utilisation d'un sel de cuivre masqué ou enrobé en forme d'une capsule digestible conformément aux revendications 9 à 11, dans un nutriment ou dans un supplément diététique.
- 5 13. L'utilisation d'un sel de cuivre masqué ou enrobé en forme d'une capsule digestible conformément aux revendications 9 à 11 dans la fabrication d'une composition de nutriment ou d'une composition de supplément diététique, destinée à la prévention et/ou au traitement d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge ou d'une rétinopathie diabétique.
- 10 14. Un procédé de traitement et/ou de prévention de la DMLA et/ou de la RD chez un sujet en ayant besoin, qui consiste à administrer une quantité efficace d'une composition de nutriment ou d'une composition de supplément diététique contenant un sel de cuivre masqué ou enrobé en forme d'une capsule digestible conformément aux revendications 9 à 11.

15

20

25

30

35