



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39157 A1**
- (43) Date de publication : **30.06.2017**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/07; A61K 33/34;
A61K 31/198; A61K 31/205;
A61K 31/355; A61K 31/375;
A61K 31/4415; A61K 31/525;
A61K 31/592; A61K 31/593;
A61K 31/714; A61K 33/04;
A61K 33/26; A61K 33/30;
A61K 31/195**

-
- (21) N° Dépôt : **39157**
- (22) Date de Dépôt : **13.11.2014**
- (30) Données de Priorité : **05.12.2013 EP 13195774.8**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2014/074424 13.11.2014
- (71) Demandeur(s) :
**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A., Viale Shakespeare, 47
I-00144 Rome (IT)**
- (72) Inventeur(s) :
VIRMANI, Ashraf ; ZERELLI, Safouane
- (74) Mandataire :
HIEBL, Inge

(54) Titre : **COMPOSITION UTILE POUR FAVORISER LA FERTILITE FEMININE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition synergique pour favoriser la fertilité féminine, comportant en tant que principes actifs la L-carnitine, l'acétyle L-carnitine; la N-acétyle cystéine, et diverses vitamines spécifiques, des aminoacides, des antioxydants et des microéléments.

TITRE

Composition utile pour favoriser la fertilité féminine

5

ABREGE

La présente invention concerne une composition synergique pour favoriser la fertilité féminine, comprenant, comme principes actifs, la L-carnitine, 10 l'acétyl L-carnitine ; la N-acétyl cystéine, et plusieurs vitamines, acides aminés, anti-oxydants et micro-éléments spécifiques.

VINGT HUITIÈME ET DERNIER FEUILLET
RABAT, LE

DOMAINE DE L'INVENTION

Le domaine de cette invention concerne la
5 fertilité féminine au cours de la stimulation hormonale ou
pharmacologique.

ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

10 La stérilité féminine affecte environ
48 millions de femmes de par le monde.

Environ 10 pour cent de couples en âge de se
reproduire aux Etats-Unis ont des difficultés à concevoir
15 un enfant.

La stimulation de l'ovulation par des hormones
ou des médicaments de fertilité est le traitement
principal pour les femmes qui sont stériles en raison de
20 troubles de l'ovulation, ces médicaments régulant ou
induisant l'ovulation.

Des médicaments utiles pour la stimulation
d'ovulation sont :

25 le citrate de clomiphène : ce médicament
provoque l'ovulation par action sur l'hypophyse. Il est
souvent utilisé chez les femmes qui ont un syndrome des
ovaires polykystiques (PCOS) ou d'autres problèmes avec
l'ovulation. Le citrate de clomiphène agit comme agent de
30 fertilité chez les femmes par induction de la super-
ovulation, à savoir la libération d'ovocytes multiples
dans un cycle menstruel donné. Ce médicament est pris
oralement.

la Bromocriptine et la Cabergoline : ces médicaments sont utilisés pour réduire la quantité de prolactine libérée par l'hypophyse chez les femmes ayant des problèmes d'ovulation en raison de taux élevés de prolactine. Des effets secondaires potentiels comprennent la nausée, le vomissement, la congestion nasale, les maux de tête, le vertige, la syncope et la pression sanguine réduite.

10

le Médrol : un stéroïde fourni quotidiennement pendant quatre jours au cours du cycle pour assister l'implantation pré-embryonnaire.

15

Les hormones injectables utilisées pour la stimulation de l'ovulation sont :

- la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) habituellement en combinaison avec d'autres médicaments de fertilité et complément nutritionnel, pour déclencher la libération de l'ovocyte ou des ovocytes matures par les ovaires ;

20

- l'hormone folliculo-stimulante (FSH) ;

25

- la gonadotrophine de la ménopause humaine (hMG). Ce médicament combine à la fois FSH et LH (l'hormone lutéinisante) ;

30

- l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH). Cette hormone stimule la libération de FSH et de LH à partir de l'hypophyse. Ces hormones sont rarement prescrites aux Etats-Unis.

- un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (agoniste de GnRH) ;
- 5 - un antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (antagoniste de GnRH).

Tous ces médicaments/toutes ces hormones peuvent être utilisé(e)s pour augmenter la fécondation d'un
10 ovocyte *in vivo* ou *in vitro*.

La fécondation *in vitro* (FIV) est un procédé par lequel l'ovocyte est fécondé par le sperme hors du corps : *in vitro*. La FIV est un traitement majeur pour la
15 stérilité lorsque les autres méthodes de technologie de reproduction assistée ont échoué. Le procédé met en jeu la surveillance et la stimulation d'un processus ovulatoire d'une femme, le retrait d'un ovocyte ou d'ovocytes à partir des ovaires de la femme et la fécondation par le
20 sperme de ceux-ci dans un milieu fluide en laboratoire. L'ovocyte fécondé (zygote) mis en culture pendant 2-6 jours dans un milieu de croissance est ensuite transféré dans l'utérus de la patiente dans le but d'établir une grossesse réussie.

25

Dans www.webmd.com/infertility-and.../fertility-drugs, il est rapporté que les hormones de fertilité et médicaments de fertilité pour le traitement primaire de femmes atteintes d'un trouble de l'ovulation entraînent
30 des effets secondaires.

Dans www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2749720/, il est

rapporté que la fertilité chez les femmes est affectée par le stress oxydatif en raison des expositions à l'alcool, à la fumée du tabac et/ou à des polluants environnementaux

5 Dans Curr Opin Obstet Gynecol. 2009 Juin ; 21(3) : 219-222, il est rapporté que le rôle du stress oxydatif dans la fertilité féminine est une zone sous-étudiée et fascinante pour la recherche ; et que l'identification de facteurs pouvant être modifiés pour
10 diminuer le stress oxydatif dans l'environnement gynécologique peut être une thérapie peu coûteuse et non invasive pour augmenter la fertilité. Afin d'améliorer la santé reproductive de l'individu féminin ou femelle (humain ou animaux), il a été recommandé d'ingérer une
15 bonne préparation multivitaminée et d'inclure des quantités suffisantes d'anti-oxydants et de compléments alimentaires dans le régime.

La vitamine E est cruciale pour la fonction
20 reproductrice correcte chez les femmes ; en fait, le nom chimique pour la vitamine E, « tocophérol », a pour origine les mots grecs tokos, qui signifie « progéniture », et phero, qui signifie « enfanter ». La vitamine E protège les hormones de l'oxydation. La
25 vitamine E devenant moins disponible dans des aliments traités au sélénium et l'exposition à des agents oxydants dangereux, la supplémentation de 400-800 UI de vitamine E quotidiennement peut améliorer la fertilité.

30 Dans Fertil Steril. 2008 Mars ; 89(3) : 668-76. Epub 2007 Juillet 10, il est rapporté qu'une supplémentation en acide folique peut améliorer la fertilité chez les femmes.

Dans Hum Reprod. 1999 Juillet ; 14(7) : 1690-7, il est rapporté que la supplémentation en L-arginine par voie orale chez des patientes à réponse médiocre peut
5 améliorer la réponse ovarienne, la réceptivité endométriale et le taux de grossesse.

Dans Anim. Reprod. Sci. 2012 Septembre ; 134(1-2) : 69-75, il est rapporté que les carnitines, *in vitro*
10 ou *in vivo*, ont des effets utiles sur les ovocytes et le développement de l'embryon.

Dans Acta Obstet Gynecol Scand. 2007 ; 86(2) : 218-22, il est rapporté que la N-acétyl cystéine s'est
15 avérée efficace dans l'induction ou l'augmentation de l'ovulation chez des patientes ayant des ovaires polykystiques.

Dans Eur J Endocrinol. 2012 Mai ; 166(5) : 765-
20 78, il est rapporté que la vitamine D est mise en jeu dans la reproduction féminine.

Le brevet américain No. 6 569 857 enseigne un procédé pour augmenter la possibilité de conception tout
25 en augmentant les stocks nutritionnels pour un embryon en développement ou un fœtus en développement avant et pendant la grossesse par l'administration à un animal au cours d'une période commençant avant au moins deux semaines avant la conception d'une dose spécifique de
30 vitamine B6 et d'acide folique.

Le brevet américain No. 6 861 079 enseigne une trousse de fertilité pour améliorer la fertilité naturelle

comprenant des gammes de doses spécifiques de L-arginine, L-cystéine, sélénium, vitamine C, vitamine E, zinc, vitamine B6, acide para-aminobenzoïque (PABA), vitamine A, acide folique, au moins un phyto-œstrogène, conjointement
5 avec plusieurs dispositifs utilisés pour favoriser l'ovulation.

Comme rapporté ci-dessus, l'utilisation d'hormones/médicaments de fertilité entraîne des effets
10 secondaires qui peuvent être légers ou pertinents.

Par conséquent, il existe des besoins pour des nouveaux/nouvelles composés/compositions pharmaceutiques/nutraceutiques utiles pour améliorer la
15 fertilité chez les femmes tout en réduisant les effets secondaires dus à l'utilisation d'hormones/médicaments de fertilité.

RESUME DE L'INVENTION

20

La présente invention concerne une combinaison synergique de composés bio-efficaces pour promouvoir la fertilité féminine. Tous les composants ont été également étudiés séparément pour déterminer leur efficacité
25 individuelle.

En particulier, la présente invention concerne une composition synergique pour promouvoir la fertilité féminine, comprenant, comme principes actifs, la L-carnitine, l'acétyl L-carnitine, la N-acétyl cystéine et
30 plusieurs vitamines, acides aminés, anti-oxydants et micro-éléments spécifiques.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

Il a maintenant été découvert qu'une composition de combinaison comprenant, comme principes actifs, la L-carnitine ou un sel de celle-ci, l'acétyl L-carnitine ou un sel de celle-ci ; la N-acétyl cystéine ; et plusieurs vitamines, acides aminés, anti-oxydants et micro-éléments spécifiques, est dotée d'un effet synergique de façon surprenante pour promouvoir la fertilité féminine au cours de la stimulation par un médicament et/ou une hormone.

La présente invention a donc pour objet une composition de combinaison comprenant, comme principes actifs, la L-carnitine ou un sel de celle-ci, l'acétyl-L-carnitine ou un sel de celle-ci, la vitamine B9 (acide folique), la vitamine A, la vitamine B12, la vitamine B5 (acide pantothénique), la vitamine B6 (pyridoxine), l'arginine, la vitamine C, la vitamine E (α -tocophérol), le sélénium, le zinc, le cuivre, le fer, la vitamine D et la N-acétyl cystéine.

Les compositions mentionnées ci-dessus peuvent comprendre en outre des diluants et/ou excipients et/ou d'autres principes actifs, utiles pour la promotion de la fertilité féminine.

La présente invention a pour autre objet une composition comprenant :

- (a) le L-carnitine fumarate, dans une dose allant de 2589 à 287,6 mg (correspondant à 1500-166,6 mg de sel interne de L-carnitine), les doses préférées étant de 1726 à 431,5 mg (correspondant à 1000-250 mg de sel

interne de L-carnitine), la dose que l'on préfère le plus étant 863 mg (correspondant à 500 mg de sel interne de L-carnitine) ;

- 5 (b) l'acétyl-L-carnitine dans une dose allant de 750 à 25,0 mg, les doses préférées étant de 500 à 125 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 250 mg ;
- (c) l'acide folique (vitamine B9) dans une dose allant de
10 600 à 66,6 mcg, les doses préférées étant de 400 à 100 mcg, la dose que l'on préfère le plus étant de 200 mcg ;
- (d) la vitamine A provenant du bêta carotène dans une
15 dose allant de 2400 à 266,6 mcg, les doses préférées étant de 1600 à 400 mcg, la dose que l'on préfère le plus étant de 800 mcg ;
- (e) la vitamine B12 dans une dose allant de 7,5 à
20 0,833 mcg, les doses préférées étant de 5,0 à 1,250 mcg, la dose que l'on préfère le plus étant de 2,5 mcg ;
- (f) la vitamine B5 (pantothénique) dans une dose allant
25 de 18,0 à 2,0 mg, les doses préférées étant de 12,0 à 3,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 6 mg ;
- (g) la vitamine B6 (pyridoxine) dans une dose allant de
30 6,0 à 0,666 mg, les doses préférées étant de 4,0 à 1,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 2 mg ;

- (h) l'arginine dans une dose allant de 1500 à 166,6 mg, les doses préférées étant de 1000,0 à 250,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 500 mg ;
- 5 (i) la vitamine C dans une dose allant de 270,0 à 30,0 mg, les doses préférées étant de 180,0 à 45,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 90 mg ;
- 10 (j) la vitamine E (α -tocophérol) dans une dose allant de 90,0 à 10,0 mg, les doses préférées allant de 60,0 à 15,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 30 mg ;
- 15 (k) le sélénium dans une dose allant de 150 à 16,6 mcg, les doses préférées allant de 100,0 à 25,0 mcg, la dose que l'on préfère le plus étant de 50 mcg ;
- (l) le zinc dans une dose allant de 30,0 à 3,33 mg, les
20 doses préférées allant de 20,0 à 5,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 10 mg ;
- (m) le cuivre dans une dose allant de 4,95 à 0,55 mg, les
25 doses préférées allant de 3,3 à 0,825 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 1,65 mg ;
- (n) le fer dans une dose allant de 42,0 à 4,66 mg, les
30 doses préférées allant de 28,0 à 7,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 14 mg ;
- (o) la vitamine D dans une dose allant de 15,0 à 1,66 mcg, les doses préférées allant de 10,00 à 2,50 mcg, la dose que l'on préfère le plus étant de 5 mcg ;

(p) la N-acétyl cystéine dans une dose allant de 150 à 16,6 mg, les doses préférées allant de 100,0 à 25,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 50 mg.

La présente invention a également pour objet la composition mentionnée ci-dessus, en vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine.

10

La présente invention a également pour objet la composition mentionnée ci-dessus, eu vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine en association avec une stimulation par un médicament et/ou hormonale.

15

La présente invention a également pour objet la composition mentionnée ci-dessus, en vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine en association avec une stimulation par un médicament et/ou hormonale pour aider à l'ovulation.

20

La présente invention a également pour objet la composition mentionnée ci-dessus, en vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine au cours de la stimulation par un médicament et/ou hormonale pour aider à la fécondation d'un ovocyte.

25

La présente invention a également pour objet la composition mentionnée ci-dessus, en vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine au cours d'une stimulation par un médicament et/ou hormonale pour favoriser la fécondation d'un ovocyte *in vivo*.

30

La présente invention a également pour objet la composition mentionnée ci-dessus, en vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine au cours d'une stimulation par un médicament et/ou hormonale pour
5 favoriser la fécondation d'un ovocyte *in vitro*.

La présente invention a également pour objet la composition mentionnée ci-dessus, en vue de l'utilisation dans la réduction des effets secondaires dus à
10 l'utilisation d'hormones et/ou de médicaments utiles pour favoriser la fertilité féminine.

La composition de l'invention peut être administrée à un sujet en ayant besoin au moins un mois
15 avant le début de la stimulation par le médicament et/ou hormonale ; ladite administration devant être commencée au moins une semaine avant le début de la stimulation par le médicament et/ou hormonale ; ladite administration pouvant être continuée après la fécondation d'un ovocyte sous le
20 contrôle du médecin.

La présente invention a également pour objet l'utilisation de la composition mentionnée ci-dessus comme complément alimentaire.
25

La composition de l'invention peut comprendre en outre des coenzymes, d'autres substances minérales, anti-oxydants, vitamines et agents utiles pour favoriser la fertilité féminine, ou aider au traitement de la
30 stérilité.

Ce que l'on entend par sel de L-carnitine ou acétyl L-carnitine est n'importe quel sel de celle-ci avec

un acide qui ne donne pas naissance à des effets toxiques ou secondaires.

Des exemples non limitatifs de tels sels sont :

5 chlorure, bromure, orotate, aspartate, aspartate acide, citrate acide, citrate de magnésium, phosphate, phosphate acide, fumarate et fumarate acide, fumarate de magnésium, lactate, maléate et maléate acide, oxalate, oxalate acide, pamoate, pamoate acide, sulfate, sulfate acide, glucose

10 phosphate, tartrate et tartrate acide, glycérophosphate, mucate, tartrate de magnésium, 2-amino-éthanesulfonate, 2-amino-éthanesulfonate de magnésium, méthanesulfonate, choline tartrate, trichloroacétate et trifluoroacétate.

15 Une liste de sels pharmaceutiquement acceptables approuvés par la FDA est donnée dans la publication Int. J. of Pharm. 33 (1986), 201-217.

La L-carnitine, l'acétyl-L-carnitine, la vitamine

20 B9, la vitamine A, la vitamine B12, la vitamine B5 (acide pantothénique), la vitamine B6 (pyridoxine), l'arginine, la vitamine C, la vitamine E (α -tocophérol), le sélénium, le zinc, le cuivre, le fer, la vitamine D et la N-acétyl cystéine selon la présente invention peuvent être

25 administrés d'une « manière coordonnée ». Ce que l'on entend par « manière coordonnée » des composés mentionnés ci-dessus est, indifféremment, soit la co-administration, à savoir la supplémentation sensiblement simultanée ou séquentielle de L-carnitine et d'au moins un parmi

30 l'acétyl-L-carnitine, la vitamine B9, la vitamine A, la vitamine B12, la vitamine B5 (acide pantothénique), la vitamine B6 (pyridoxine), l'arginine, la vitamine C, la vitamine E (α -tocophérol), le sélénium, le zinc, le cuivre,

le fer, la vitamine D et la N-acétyl cystéine, ou l'administration d'une composition comprenant les principes actifs mentionnés ci-dessus en combinaison et dans un mélange comprenant en outre facultativement un ou plusieurs
5 excipients ou diluants pharmaceutiquement acceptables.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent davantage l'invention.

10 **EXEMPLE 1**

Matériels et méthodes

Animaux

15

Des souris CD1, 60 femelles et 60 mâles ; âgées de 6 semaines ; poids $\geq 16,2$ g ; 5 souris par groupe, ont été utilisées pour l'étude. On a fait s'acclimater les souris pendant une semaine avant la pesée. Les souris
20 femelles ont commencé la superovulation 2 à 3 jours après avoir atteint le poids correct. Toutes les souris ont été maintenues dans des conditions SPF selon un cycle lumière: obscurité 12:12 h (lumières allumées de 07:00 à 19:00) à des températures de 21 à 24°C. Les souris étaient logées
25 dans des cages à micro-isolation statique avec un accès à volonté aux aliments et à l'eau.

Traitement

30

Toutes les souris femelles, à l'exception du groupe « Témoin », ont été traitées par voie orale (0,5 ml, gavage gastrique, deux fois par jour) pendant 7 jours (y compris les jours au cours desquels les souris ont été

traitées par les hormones pour la superovulation) par la composition de l'invention (DNC064) ayant la composition suivante :

- L-carnitine fumarate 0,4 mg +
- 5 Acétyl-L-carnitine HCl. 0,12 mg +
- Vitamine B12 0,0012 mcg +
- Vitamine B9 0,09 mcg +
- Vitamine B6 0,0009 mg +
- Vitamine B5 0,003 mg +
- 10 Vitamine A 0,4 mcg +
- Vitamine D 0,0022 mcg +
- Sélénium 0,022 mcg +
- Vitamine C 0,04 mg +
- Vitamine E 0,014 mg +
- 15 Zinc 0,004 mg +
- Cuivre 0,0008 mg +
- Fer 0,007 mg +
- L-Arginine 0,24 mg +
- N-acétyl cystéine 0,24 mg,
- 20 leur combinaison, comme rapporté dans le Tableau 1.

Superovulation et accouplement

La technique de superovulation utilisée est
25 décrite dans J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. 2011, Juillet
50(4) ; 471-478. En bref, les souris femelles ont été
traitées par 5 UI (0,1 mL intrapéritonéal) de
gonadotrophine de sérum de juments gravides (PMSG). Ces
souris ont reçu 5 UI (0,1 mL IP) de gonadotrophine
30 chorionique humaine (HCG) 47 à 49 h après leur dernière
injection de PMSG. Immédiatement après l'injection de HCG,
les souris femelles ont été accouplées 1:1 à des souris

mâles. Toutes les souris femelles ont subi ce traitement de superovulation.

Collecte d'ovocyte et analyse

5

Le jour après l'accouplement, tous les donneurs femelles ont été euthanasiés par dislocation cervicale et les oviductes ont été collectés à partir de toutes les souris femelles et placés dans 2 mL de milieu M2 (Sigma-
10 Aldrich) dans une boîte de culture de 35 mm (Fisher Scientific). Chaque oviducte a été transféré dans une boîte contenant 2 mL de milieu M2 (Sigma-Aldrich) et 75 µL d'hyaluronidase (10 mg/mL ; Sigma-Aldrich) où l'ampoule tubaire a été ouverte par déchirure pour libérer les
15 ovocytes.

Après que tous les oviductes pour ce groupe ont été traités, tous les ovocytes ont été collectés et placés dans une goutte de 100 µL de KSOM (Millipore, Billerica MA)
20 dans une huile minérale (Sigma-Aldrich) testée sur embryon qui avait été équilibrée à 37°C à 5 % de CO₂. Les ovocytes ont été laissés incubés pendant 24 h, après quoi la goutte a été notée pour le nombre d'ovocytes fécondés à 2
cellules.

25

Les résultats obtenus sont rapportés dans le Tableau 1 suivant.

TABLEAU 1

30

Traitement de superovulation (Groupes 1-12 ; 5+5 UI PMSG+HCG)
--

Groupes (5 souris par groupe)		Nombre moyen d'ovocytes/so uris femelle (\pm erreur- type)	Nombre moyen d'ovocytes fécondés/souris femelles (\pm erreur- type)	
N°	Traitement	-	-	P<
1	Témoin (pas de traitement par la composition de l'invention)	29,1 \pm 1,7	10,7 \pm 1,3	-
2	Composition complète de l'invention (DNC064)	30,3 \pm 1,3	18,5 \pm 0,9	0,001 vs 1
3	(Carnitines) L-carnitine fumarate 0,4 mg + Acétyl-L-carnitine HCl. 0,12 mg	30,6 \pm 1,7	13,1 \pm 1,6	0,05 vs 2 NS vs 1
4	(Vitamines) Vitamine B12 0,0012 mcg + Vitamine B9 0,09 mcg + Vitamine B6 0,0009 mg + Vitamine B5 0,003 mg + Vitamine A 0,4 mcg + Vitamine D 0,0022 mcg	29,6 \pm 1,3	12,7 \pm 2,1	0,05 vs 2 NS vs 1
5	(Anti-oxydants) Sélénium 0,022 mcg + Vitamine C 0,04 mg + Vitamine E 0,014 mg	30,0 \pm 1,5	13,6 \pm 1,8	0,05 vs 2 NS vs 1
6	(Micro-éléments) Zinc 0,004 mg + Cuivre 0,0008 mg + Fer 0,007 mg	29,6 \pm 1,7	14,0 \pm 1,7	0,05 vs 2 NS vs 1
7	(Acides aminés) L-Arginine 0,24 mg + N-acétyl cystéine 0,24 mg	28,6 \pm 2,0	13,9 \pm 1,6	0,05 vs 2 NS vs 1
8	(Groupe 3 + Groupe 4)	29,6 \pm 1,8	13,8 \pm 1,5	0,05 vs 2 NS vs 1
9	(3+5)	29,6 \pm 2,1	14,1 \pm 1,3	0,05 vs 2 NS vs 1
10	(3+6)	28,1 \pm 1,7	14,0 \pm 1,3	0,05 vs 2 NS vs 1
11	(3+7)	30,3 \pm 2,2	13,8 \pm 1,5	0,05 vs 2 NS vs 1
12	(4+5+6+7)	28,6 \pm 1,7	13,4 \pm 2,0	0,05 vs 2 NS vs 1

Analyse statistique

La signification statistique a été calculée à l'aide du test t de Student ; les valeurs p < 0,05 ont été

considérées comme représentant une différence significative.

Les résultats rapportés dans le Tableau 1
5 montrent que le traitement de l'invention a augmenté statistiquement le nombre d'ovocytes fécondés par rapport aux composants individuels ou à différentes combinaisons de ceux-ci.

10 La composition de la présente invention peut être administrée sous n'importe quelle forme appropriée pour l'administration par voie orale.

Un exemple de forme d'administration est dans une
15 forme liquide, semi-liquide ou solide dans des sachets, des pilules, des flacons, un gel ou des liposomes.

La L-carnitine et l'acétyl L-carnitine sont des
composés connus et leur procédé de préparation est décrit
20 dans US 4 254 053.

La vitamine A, la vitamine B9, la vitamine B12,
la vitamine B5 (acide pantothénique), la vitamine B6
(pyridoxine), l'arginine, la vitamine C, la vitamine E (α -
25 tocophérol), le sélénium, le zinc, le cuivre, le fer, la vitamine D et la N-acétyl cystéine sont largement vendus depuis très longtemps sur le marché pour l'utilisation humaine.

30 La composition selon la présente invention est composée de principes actifs qui sont familiers aux opérateurs dans le domaine médical et déjà en utilisation.

Leur approvisionnement est donc très facile, d'autant plus que ce sont des produits qui sont sur le marché maintenant depuis longtemps et sont d'une qualité appropriée pour l'administration humaine.

5

Pour n'importe quel composé, la dose thérapeutiquement efficace peut être estimée initialement soit dans des essais en culture cellulaire soit chez des modèles animaux, habituellement des souris ou des rats.

10

Le modèle animal peut également être utilisé pour déterminer la plage de concentration appropriée et la voie d'administration appropriée. De telles informations peuvent ensuite être utilisées pour déterminer des doses utiles et
15 des voies d'administration utiles chez les êtres humains.

La dose efficace précise pour un sujet humain dépendra de la gravité de l'état de maladie, de l'état général de santé du sujet, de l'âge, du poids et du sexe du
20 sujet, du régime, du temps et de la fréquence d'administration, de la ou des combinaisons de médicaments, des sensibilités de réaction, et de la tolérance/réponse à la thérapie. Cette quantité peut être déterminée par une expérimentation de routine et appartient au jugement du
25 clinicien.

Dans ce qui suit, un exemple non limitatif des compositions de l'invention est rapporté.

30 **Composition 1**

L-carnitine fumarate	863 mg (500 mg de L-Carnitine base)
Acétyl-L-carnitine	250 mg

	Acide folique (vitamine B9)	200 mcg
	Vitamine A provenant du bêta carotène	800 mcg
	Vitamine B12	2,5 mcg
	Vitamine B5 (pantothénique)	6 mg
5	Vitamine B6 (pyridoxine)	2 mg
	Arginine	500 mg
	Vitamine C	90 mg
	Vitamine E (α -tocophérol)	30 mg
	Sélénium	50 mcg
10	Zinc	10 mg
	Cuivre	1,65 mg
	Fer	14 mg
	Vitamine D	5 mcg
	N-acétyl cystéine	50 mg

15

Composition 2

	L-carnitine fumarate	430 mg
	Acétyl-L-carnitine	125 mg
	Acide folique (vitamine B9)	200 mcg
20	Vitamine A provenant du bêta carotène	800 mcg
	Vitamine B12	2,5 mcg
	Vitamine B5 (pantothénique)	6 mg
	Vitamine B6 (pyridoxine)	2 mg
	Arginine	500 mg
25	Vitamine C	90 mg
	Vitamine E (α -tocophérol)	30 mg
	Sélénium	50 mcg
	Zinc	10 mg
	Cuivre	1,65 mg
30	Fer	14 mg
	Vitamine D	5 mcg
	N-acétyl cystéine	50 mg

Composition 3

	L-carnitine fumarate	863 mg
	Acétyl-L-carnitine	125 mg
	Acide folique (vitamine B9)	200 mcg
5	Vitamine A provenant du bêta carotène	800 mcg
	Vitamine B12	2,5 mcg
	Vitamine B5 (pantothénique)	6 mg
	Vitamine B6 (pyridoxine)	2 mg
	Arginine	500 mg
10	Vitamine C	90 mg
	Vitamine E (α -tocophérol)	30 mg
	Sélénium	50 mcg
	Zinc	10 mg
	Cuivre	1,65 mg
15	Fer	14 mg
	Vitamine D	5 mcg
	N-acétyl cystéine	50 mg

Composition 4

20	L-carnitine fumarate	430 mg
	Acétyl-L-carnitine	250 mg
	Acide folique (vitamine B9)	200 mcg
	Vitamine A provenant du bêta carotène	800 mcg
	Vitamine B12	2,5 mcg
25	Vitamine B5 (pantothénique)	6 mg
	Vitamine B6 (pyridoxine)	2 mg
	Arginine	500 mg
	Vitamine C	90 mg
	Vitamine E (α -tocophérol)	30 mg
30	Sélénium	50 mcg
	Zinc	10 mg
	Cuivre	1,65 mg
	Fer	14 mg

21

Vitamine D

5 mcg

N-acétyl cystéine

50 mg

REVENDICATIONS

1 - Composition de combinaison comprenant, comme
5 principes actifs, la L-carnitine ou un sel de celle-ci,
l'acétyl L-carnitine ou un sel de celle-ci, la vitamine B9
(acide folique), la vitamine A, la vitamine B12, la
vitamine B5 (acide pantothénique), la vitamine B6
(pyridoxine), l'arginine, la vitamine C, la vitamine E (α -
10 tocophérol), le sélénium, le zinc, le cuivre, le fer, la
vitamine D et la N-acétyl cystéine, et facultativement un
ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composition de combinaison selon la
15 revendication 1, qui comprend :

- le L-carnitine fumarate, dans une dose allant de 2589
à 287,6 mg (correspondant à 1500-166,6 mg de sel
interne de L-carnitine), les doses préférées allant de
20 1726 à 431,5 mg (correspondant à 1000-250 mg de sel
interne de L-carnitine), la dose que l'on préfère le
plus étant 863 mg (correspondant à 500 mg de sel
interne de L-carnitine) ;
- 25 - l'acétyl L-carnitine dans une dose allant de 750 à
25,0 mg, les doses préférées allant de 500 à 125 mg,
la dose que l'on préfère le plus étant de 250 mg ;
- l'acide folique (vitamine B9) dans une dose allant de
30 600 à 66,6 mcg, les doses préférées allant de 400 à
100 mcg, la dose que l'on préfère le plus étant de
200 mcg ;

- la vitamine A provenant du bêta carotène dans une dose allant de 2400 à 266,6 mcg, les doses préférées allant de 1600 à 400 mcg, la dose que l'on préfère le plus étant de 800 mcg ;
5
- la vitamine B12 dans une dose allant de 7,5 à 0,833 mcg, les doses préférées allant de 5,0 à 1,250 mcg, la dose que l'on préfère le plus étant de 2,5 mcg ;
10
- la vitamine B5 (pantothénique) dans une dose allant de 18,0 à 2,0 mg, les doses préférées allant de 12,0 à 3,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 6 mg ;
15
- la vitamine B6 (pyridoxine) dans une dose allant de 6,0 à 0,666 mg, les doses préférées allant de 4,0 à 1,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 2 mg ;
20
- l'arginine dans une dose allant de 1500 à 166,6 mg, les doses préférées allant de 1000,0 à 250,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 500 mg ;
25
- la vitamine C dans une dose allant de 270,0 à 30,0 mg, les doses préférées allant de 180,0 à 45,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 90 mg ;
30
- la vitamine E (α -tocophérol) dans une dose allant de 90,0 à 10,0 mg, les doses préférées allant de 60,0 à 15,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 30 mg ;

- le sélénium dans une dose allant de 150 à 16,6 mcg, les doses préférées allant de 100,0 à 25,0 mcg, la dose que l'on préfère le plus étant de 50 mcg ;
5
- le zinc dans une dose allant de 30,0 à 3,33 mg, les doses préférées allant de 20,0 à 5,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 10 mg ;
- 10 - le cuivre dans une dose allant de 4,95 à 0,55 mg, les doses préférées allant de 3,3 à 0,825 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 1,65 mg ;
- le fer dans une dose allant de 42,0 à 4,66 mg, les
15 doses préférées allant de 28,0 à 7,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de 14 mg ;
- la vitamine D dans une dose allant de 15,0 à 1,66 mcg, les doses préférées allant de 10,00 à 2,50 mcg, la
20 dose que l'on préfère le plus étant de 5 mcg ;
- la N-acétyl cystéine dans une dose allant de 150 à 16,6 mg, les doses préférées allant de 100,0 à 25,0 mg, la dose que l'on préfère le plus étant de
25 50 mg.

3 - Composition de combinaison selon la revendication 1, comprenant en outre des co-enzymes, des substances minérales, des anti-oxydants, des vitamines et
30 des agents utiles pour favoriser la fertilité féminine.

4 - Composition de combinaison selon la revendication 1, en tant que supplément alimentaire.

5 - Composition de combinaison selon la revendication 1, en vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine.

6 - Composition de combinaison selon la revendication 1, en vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine dans une stimulation par un médicament et/ou hormonale.

7 - Composition de combinaison selon la revendication 1, en vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine au cours d'une stimulation par un médicament et/ou hormonale pour aider à l'ovulation.

8 - Composition de combinaison selon la revendication 1, en vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine au cours d'une stimulation par un médicament et/ou hormonale pour aider à la fécondation d'un ovocyte.

9 - Composition de combinaison selon la revendication 1, en vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine au cours d'une stimulation par un médicament et/ou hormonale pour favoriser la fécondation d'un ovocyte *in vivo*.

10 - Composition de combinaison selon la revendication 1, en vue de l'utilisation pour favoriser la fertilité féminine au cours d'une stimulation par un

médicament et/ou hormonale pour favoriser la fécondation d'un ovocyte *in vitro*.

11 - Composition de combinaison selon la
5 revendication 1, en vue de l'utilisation dans la réduction des effets secondaires dus à l'utilisation d'hormones et/ou de médicaments utiles pour favoriser la fertilité féminine.

12 - Composition de combinaison selon la
10 revendication 1, dans laquelle le sel de L-carnitine ou d'acétyl L-carnitine est choisi dans le groupe consistant en : chlorure, bromure, orotate, aspartate, aspartate acide, citrate acide, citrate de magnésium, phosphate, phosphate acide, fumarate et fumarate acide, fumarate de
15 magnésium, lactate, maléate et maléate acide, oxalate, oxalate acide, pamoate, pamoate acide, sulfate, sulfate acide, glucose phosphate, tartrate et tartrate acide, glycérophosphate, mucate, tartrate de magnésium, 2-amino-éthanesulfonate, 2-amino-éthanesulfonate de magnésium,
20 méthanesulfonate, choline tartrate, trichloroacétate ou trifluoroacétate.

13 - Composition de combinaison selon la
revendication 1, destinée à l'administration par voie
25 orale.

14 - Composition de combinaison selon la
revendication 13, dans laquelle l'administration est
commencée au moins un mois avant le début de la stimulation
30 par un médicament et/ou hormonale.

15 - Composition de combinaison selon la
revendication 13, dans laquelle l'administration est

commencée au moins une semaine avant le début de la stimulation par un médicament et/ou hormonale.



**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 39157	Date de dépôt : 13/11/2014 Date d'entrée en phase nationale: 29/06/2016
Déposant : SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.	Date de priorité: 05/12/2013
Intitulé de l'invention : COMPOSITION UTILE POUR FAVORISER LA FERTILITE FEMININE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: R. TELLAA	 Date d'établissement du rapport : 15/06/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
1 - 21
- Revendications
15

Partie 2 : Rapport de recherche**Classement de l'objet de la demande :**

CIB: A61K31/07, A61K33/34, A61K31/198, A61K31/205, A61K31/355, A61K31/375, A61K31/4415, A61K31/525, A61K31/592, A61K31/593, A61K31/714, A61K33/04, A61K33/26, A61K33/30, A61K31/195

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, ORBIT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO03086080; DAILY WELLNES COMPANY [US]; 23/10/2003	1 - 15
A	WO2012076680; GONADOSAN GMBH [CH]; 14/06/2012	1 - 15
A	US2007104801; IVF ONLINE LLC; 10/05/2007	1 - 15
A	EP0174658; MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD [JP]; 19/03/1986	1 - 15

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 15 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1 - 15 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 15 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO03086080

1. Nouveauté (N) :

Aucun document de l'art antérieur ne décrit une composition telle que décrite dans la revendication 1 de la présente demande.

Par conséquent l'objet des revendications 1-15 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 de la présente demande, il décrit des compositions pour améliorer la fertilité chez les femmes, contenant des combinaisons de Vitex agnus-castus (gattilier), de thé vert, de vitamine E ou de sélénium, de L-arginine, d'acide folique, de vitamines B6 + B12, de fer, de zinc et de magnésium.

L'objet de la revendication 1 de la présente demande diffère de D1 en ce que la composition revendiquée contient L-carnitine, acétyl-L-carnitine, vitamine B9, vitamine A, vitamine B12, vitamine B5, vitamine B6, arginine, vitamine C, vitamine E, sélénium, Zinc, cuivre, fer, vitamine D et la N-acétyl-cystéine.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une composition alternative pour son utilisation dans la stimulation de la fertilité féminine.

La solution proposée dans la présente demande est non évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes :

Comme les résultats rapportés dans le tableau 1 montrent que le traitement par la composition de la revendication 1 de la présente demande augmente statistiquement le nombre d'ovocytes fertilisés par rapport aux composants individuels ou à une combinaison différente de ceux-ci, on peut considérer que le problème a été résolu sur toute la portée revendiquée.

Par conséquent l'objet des revendications 1 – 15 implique une activité inventive au sens de

l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.