

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 septembre 2005 (15.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/084683 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/60, 35/78, 31/685, A61P 25/28, 25/16

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2005/000584

(22) Date de dépôt international : 3 mars 2005 (03.03.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00353/04 3 mars 2004 (03.03.2004) CH

(71) Déposant : MARTINS, José, Araujo [PT/CH]; Av.
Montchoisi, 18 bis, CH-1006 Lausanne (CH).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,

KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: VEGETABLE LECITHIN-BASED COMPOSITION, EX OF SOY, COMPLEX B VITAMINS, AND ACETYLSALI-
CYLIC ACID AND THE USE THEREOF FOR PRODUCING A DRUG FOR TREATING NEURODEGENERATIVE DISEASES

(54) Titre : COMPOSITION A BASE DE LECITHINE VEGETALE, EX. DE SOJA, VITAMINES DU COMPLEXE B ET
D'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE, ET SON UTILISATION POUR LA FABRICATION D'UN MEDICAMENT POUR LE
TRAITEMENT DES MALADIES NEURO-DEGENERATIVES

(57) Abstract: The invention relates to a liquid mixture of vegetable lecithin, complex B vitamins, sodium pantothenate, nicotinamide, saccharose, alcohol and acetylsalicylic acid for preventing and treating dementia neurodegenerative diseases such as Alzheimer, Lewy's bodies, Pick, Parkinson, Creusfeld-Jacob, Huntington diseases, frontotemporal dementia, neuropsychological diseases, memory impairment, neurofibrillary degeneracies, normal pressure hydrocephalus, schizophrenia, depressions and generally fatigability and physical and intellectual overfatigue

(57) Abrégé : Mélange sous la forme liquide, de lécithine végétale, de vitamines du complexe B, de pantothénate de sodium, nicotinamide, saccharose, alcool et acide acétylsalicylique, pour la prévention et traitement de maladies neurodégénératives démentielles, comme par exemple: les maladies d'Alzheimer, à Corps de Lewi, de Pick, de Parkinson, Creusfeld-Jacob, Chorée de Huntington, des démences fronto-temporales, maladies neuropsychologiques, troubles de la mémoire, dégénérescences neurofibrillaires, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, schizophrénie, dépressions, et d'une façon générale, fatigabilité, irritabilité nerveuse, surmenage physique et intellectuelle.

WO 2005/084683 A1

Composition à base de lécithine végétale, ex ; de soja, vitamines du complexe B et d'acide acétylsalicylique, et son utilisation pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de maladies neuro - dégénératives .

DESCRIPTION

La présente invention concerne un mélange sous la forme liquide, qui peut également être produite sous une forme solide, destiné à être appliqué en médecine sous la forme de médicament. La présente invention concerne aussi un procédé d'obtention d'un tel produit.

Parmi tous les traitements (médicaments) connus à ce jour pour le traitement des maladies neuro -dégénératives en , aucun n'est efficace à 100% et tous ceux qui existent ont des effets, pour le moins contraignants pour les patients, comme par exemple les psychotropes, le Cognex (tacrine), qui impose une surveillance biologique en raison d'une toxicité hépatique, l'Aricept (donezépil), etc...

Cette invention a le but de ne pas seulement prévenir, soigner et guérir, mais aussi de renforcer les facteurs protecteurs, ayant très peu de contre-indications ou effets indésirables.

Les produits de la composition de cette invention sont très largement utilisés individuellement, à cause de leurs propriétés très intéressantes à niveau médicale, comme la lécithine pour améliorer et aider la mémoire, régler le taux de cholestérol, la régulation des taux des lipides, etc., ou l'acide acétylsalicylique sous forme d'aspirine, pour leur nombreuses vertus médicales, que ne sont plus un secret. Mais c'est la première fois que ces produits sont mélangés afin de former un nouveau produit, au combien nécessaire.

Le terme neuro-dégénératif, implique une atteinte suivie d'une destruction des cellules nerveuses ou d'autres structures cérébrales. La maladie d'Alzheimer, représente 50% des cas.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dite dégénérative, c'est à dire, entraînant la dégénérescence et la disparition de structures neuronales essentielles, en particulier les cellules nerveuses, appelées aussi, cellules neuronales ou neurones. C'est la plus fréquente des maladies neuro-dégénératives.

La fréquence de l'apparition de la maladie augmente avec l'avancée en âge, ce qui ne veut pas dire dû au vieillissement, ni même à un vieillissement accéléré. De 3 à 5 % vers 65 ans jusqu'à près de 50% au delà de 85 ans. Elle est 1,5 à 3 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

L'évolution dans le temps est variable, de 5 à plus de 15 ans. Il est important de savoir ce qu'il en est de la maladie d'Alzheimer comme de toutes les autres pathologies, il existe de formes plus ou moins graves, d'évolution plus ou moins rapide.

Les lésions cérébrales, sont plus au moins celles qu'avait décrit Aloïs Alzheimer au début du XX siècle : Les plaques séniles et les dégénérescences neuro-fibrillaires. Ces lésions sont irréversibles, (selon Alzheimer), conduisent à la destruction et à la disparition progressive des cellules nerveuses. Il en résulte une perte neuronale et une atrophie cérébrale.

Plusieurs zones sont surtout impliquées dans le processus de la mémoire, dans lesquelles on retrouve ces lésions caractéristiques : l'ensemble du cortex cérébral, indispensable dans son rôle associatif entre les autres structures cérébrales et en particulier la région du carrefour pariétal.

Un autre système est fondamental pour une gestion des souvenirs, il est localisé dans les régions profondes du cerveau, tout en étant connecté aux régions du cortex :

Il s'agit du système limbique qui reçoit et traite les informations en les décodant, les comparant aux souvenirs anciennement stockés et en induisant une réponse adaptée. On peut facilement imaginer qu'une anomalie, à un ou plusieurs niveaux du traitement de l'information, entraînera une réponse inadaptée. Ce système se subdivise en de nombreuses zones, dont les plus impliquées dans la maladie d'Alzheimer sont l'hippocampe et l'amygdale. La topographie des lésions est en grande partie responsable des symptômes présentés par le malade.

Pour comprendre la diversité clinique de la maladie d'Alzheimer, il faut savoir que les lésions peuvent prédominer dans un hémisphère cérébral ou dans l'autre, le cerveau droit et gauche, ayant des fonctions différentes. Il existe aussi des formes dites focales où ce sont les zones du langage, par exemple, qui peuvent être atteintes en premier.

Les conséquences biochimiques de ces lésions : les milliards de neurones qui composent le cerveau humain sont connectés les uns aux autres, et ces connexions nécessitent la présence de substances chimiques appelés neurotransmetteurs. Il en existe un très grand nombre, beaucoup sont diminués dans la maladie d'Alzheimer, mais un seul d'entre eux est diminué de manière constante et considérable. Il s'agit de l'**acétylcholine**. Ce neurotransmetteur est impliqué dans tous les mécanismes de mémorisation. On estime que son taux à l'intérieur du cerveau est déjà diminué de 40% quand les signes de la maladie d'Alzheimer apparaissent. Les neurones dites cholinergiques assurent les connexions entre l'hippocampe et le cortex cérébral.

La maladie d'Alzheimer et la génétique : La responsabilité de certains gènes est maintenant bien établie, mais elle est insuffisante pour expliquer l'ensemble des maladies d'Alzheimer. Il est nécessaire de préciser que génétique n'a pas obligatoirement pour corollaire héréditaire, c'est à dire qu'une anomalie génétique chez un individu ne va pas obligatoirement déclencher l'apparition de la maladie pour lui-même ou pour sa descendance. Il faut vraisemblablement le regroupement de plusieurs facteurs qui, de surcroît, ne sont pas tous connus, pour que la maladie survienne.

Ce qui est connu, c'est que à partir de l'inventaire du génome humain en chromosomes, il est actuellement possible d'isoler quatre gènes impliqués dans la genèse de la maladie. Sur le chromosome 21, il existe une mutation sur le gène codant pour la protéine bamyloïde ; celle-ci, scindée de ce fait de manière anormale, se déposera au niveau des plaques séniles. Ces anomalies ne sont trouvés que dans 4% des formes dites familiales, la maladie étant alors à début précoce.

Sur le chromosome 14, on retrouve des mutations sur des gènes codant pour une autre protéine, la préséniline II.

Ces trois gènes interviennent dans des formes familiales dites à forme dominante ; ces formes familiales sont rares. Quant aux autres formes de la maladie d'Alzheimer à début plus tardif, beaucoup plus fréquentes, une anomalie a été trouvée sur un quatrième chromosome, le chromosome 19. Il s'agit d'un gène qui va coder pour une protéine appelé apolipoprotéine. Cette apolipoprotéine se retrouve dans la population générale sous trois formes dites : Apo E2, ApoE3, Apo E4, qui en se combinant 2 à 2 vont se présenter sous 6 combinaisons possibles, 6 génotypes différents. **L'Apo E intervient dans le métabolisme des lipides et transport du cholestérol.** La forme que l'on rencontre le plus fréquemment est l'Apo E3. Mais c'est l'Apo E4 qui est impliqué dans l'apparition de la maladie. L'Apo E4 est le facteur d'agrégation (de protéines) qui va favoriser à terme la formation de plaques séniles, mais de manière plus lente. Il a été démontré qu'être d'Apo E4 constituait un risque de développer la maladie, risque se manifestant essentiellement dans des formes de la maladie à début tardif. Comme tous les facteurs de risque, sa présence n'est pas suffisante et n'est pas obligatoire pour développer la maladie, comme nous allons le voir ci-dessous.

D'autres altérations génétiques sont en cours d'identification et viendront compléter les zones d'ombres dans notre compréhension de la maladie.

La maladie d'Alzheimer est l'aboutissement de processus pathologiques différents. Quel que soit le gène impliqué, il va y avoir une surproduction plus ou moins rapide de peptide 42 qui, en s'agrégeant, va former les plaques séniles, entraînant des réductions des neurotransmetteurs et se traduisent cliniquement par des altérations cognitives.

La maladie d'Alzheimer est une maladie multifactorielle, à savoir qu'il faut la combinaison de plusieurs éléments, en plus des facteurs génétiques, pour que la maladie se développe. Un seul élément pris isolément n'entraînerait pas la maladie. Les études épidémiologiques permettent de mieux cerner les facteurs qui vont favoriser son apparition (facteurs de risque) et les facteurs qui peuvent empêcher ou freiner son développement (facteurs protecteurs).

Les facteurs risque : l'avancée en âge, puisque le nombre des malades croît de façon exponentielle avec l'âge.

Les antécédents familiaux : Le risque étant accru s'il y a plus d'un ascendant ou collatéral atteint.

Le faible niveau d'éducation : Ceci peut choquer, la maladie paraissant atteindre toutes les couches de la population mais, et les statistiques le confirment, plus le niveau de scolarité est élevé, plus basse est la fréquence de la maladie ; comme si une utilisation maximum des neurones et de leurs connexions permettait en quelque sorte d'avoir un capital de réserve plus grand et protecteur.

Les traumatismes crâniens graves, avec perte de connaissance, l'exemple des boxeurs ayant subi de nombreux KO et développant une démence nous le confirme.

Les antécédents de dépression. Les dépressions sont une affection fréquente et heureusement, elles ne vont pas toutes être suivies de démence du type Alzheimer. Il s'agit de formes bien particulières, le plus souvent chez la personne âgée, où l'on peut mettre en évidence des altérations cognitives précoces.

Les autres affections sont moins fréquentes, mais demeurent de plus en plus importantes à différencier en raison des implications thérapeutiques et évolutives particulières. Il s'agit notamment des maladies qui suivent ; La maladie de Pick et les démences fronto - temporales et la maladie à Corps de Lewy. Dans cette dernière, il existe une altération progressive de la mémoire, avec répercussions sur les activités sociales et quotidiennes. Ces répercussions vont être associées à des perturbations plus typiquement psychiatriques : la personne va présenter des hallucinations visuelles et quelquefois d'autres types de manifestations délirantes. Ce qui est caractéristique, c'est la fluctuation des altérations cognitives de manière marquée. Il arrive moins fréquemment, mais de façon claire que lors du diagnostic de la maladie à Corps de Lewi, la malade présente des chutes à répétition, des malaises du type syncopal . L'examen neurologique va mettre en évidence des signes retrouvés dans la maladie de Parkinson.

L'examen neuroanatomique du cerveau met en évidence des « Corps de Lewi » déssiminés et diffus ; ces Corps de Lewi sont des malformations caractéristiques de la maladie de Parkinson mais, dans ce dernier cas, les Corps de Lewi, ne sont pas diffus à tout le cerveau.

Les manifestations , tant de la démence frontale que de la maladie à Corps de Lewi, étant psychiatriques, les patients sont trop souvent diagnostiqués tardivement. La maladie est mal comprise, ils reçoivent des neuroleptiques ou d'autres traitements qui ne sont pas adaptés et risquent d'aggraver leur maladie qui est d'origine neurologique.

Il existe des maladies dites « dégénératives » atteignant le cerveau et qui, au cours de leur évolution, peuvent présenter des signes d'altérations des fonctions cognitives ; il s'agit essentiellement de la maladie de Parkinson, mais aussi de la Chorée de Huntington, et autres affections plus rares comme la maladie de Creutzfeld-Jacob.

Toutefois, il y a aussi les affections secondaires, qui représentent 10 à 20%, dites les démences vasculaires. Elles sont la conséquence, au niveau cérébral, des maladies cardio-vasculaires, comme l'hypertension artérielle, les cardiopathies mais aussi le diabète, des dyslipidémies et des plaques d'athérome des artères.

Démences mixtes, (10 à 20%) sous ce terme on désigne l'association, chez un même individu, d'une maladie d'Alzheimer dégénérative et des lésions cérébrales vasculaires.

La présente invention a pour but de stopper la neuro - dégénérescence et la destruction des cellules nerveuses, mais aussi d'autres structures cérébrales, de renforcer les facteurs protecteurs.

L'invention a pour objet une composition comprenant un complexe phospholipidique extrait du soja ou un dérivé du soja et de l'acide acétylsalicylique, ou un dérivé d'acide acétylsalicylique, utilisée comme agent thérapeutique ou médicament à usage oral ou autre.

En particulier

- une composition comprenant de la lécithine de soja ;
- une composition où ledit complexe phospholipidique comprend de la phosphatidylcholine, de la phosphatidyléthanolamine et du phosphatidylinositol ;
- une composition contenant de la vitamine B2, en particulier sous forme de vitamine B2, phosphate de sodium, et/ ou de la vitamine B6, en particulier sous forme de chlorhydrate, et / ou de la vitamine B12, et / ou du pantothénate de sodium, et / ou de la nicotinamide ;
- une composition comprenant également au moins un colorant, en particulier E110 et / ou E124, et un et un agent conservateur, en particulier du sorbate de potassium (E202) ;
- une composition sous forme liquide, en particulier sous forme de solution ou suspension dans un mélange eau-éthanol.

Les produits de la composition de cette invention sont très largement utilisés individuellement, à cause de leurs propriétés très intéressantes au niveau médical, comme la lécithine pour améliorer et aider la mémoire, régler le taux de cholestérol, la régulation des taux des lipides, etc., ou l'acide acétylsalicylique comme analgésique. On connaît également des compositions à usages topiques, cosmétiques ou thérapeutiques, associant l'acide acétylsalicylique à une substance de type lécithine, utilisé alors comme émulsifiant. Mais c'est la première fois que ces produits sont associés afin de former un nouveau médicament à usage oral ou autre.

En particulier, l'invention a pour objet l'utilisation des compositions ci-dessous pour la fabrication d'un médicament ou agent thérapeutique destiné au traitement d'une maladie neuro-dégénérative.

Les maladies particulièrement visées sont la maladie d'Alzheimer, de Pick, les démences fronto-temporales, les démences à corps de Lewi, les démences syncopales, la maladie de Parkinson, la Chorée d'Huntington, la maladie de Creutzfeld – Jacob.

L'invention à également pour objet l'utilisation de ces compositions pour la fabrication d'un médicament ou d'un agent thérapeutique destiné

- au traitement des démences mixtes, c'est à dire associant une maladie neuro-dégénérative et des lésions vasculaires ou cérébro-vasculaires telles que hypertension artérielle, cardiopathies, diabète, dyslipidémies, plaques d'athérome des artères ;
- à palier aux effets de l'épuisement, du surmenage physique et du surmenage psychique, des troubles de la concentration et de la diminution de la mémoire.

Dans les processus de mémoire et de langage, les problèmes disparaissent, soit, une nette amélioration dans l'ensemble du cortex cérébrale, le système limbique, plus précisément l'hippocampe et l'amygdale et ce du probablement à la reproduction du neurotransmetteur l'acétylcholine et les neurones dites cholinergiques.

Les autres affections neuro-dégénératives, démences vasculaires, soit : l'hypertension artérielle, cardiopathies, du diabète, des dyslipidémies et des plaques d'athérome des artères, ainsi que les démences mixtes, subissent aussi des améliorations et des guérisons à 100%.

Exemple : procédé d'obtention de 20ml de composition liquide :

2,1g de lécithine végétale, ex. de soja, (complexe phospholipidique végétal avec de la phosphatidylcholine, de la phosphatidyléthanolamine et du phosphatidylinositol aux proportions naturelles), vitamine B2 (sous forme de vitamine B2-phosphate de sodium) 0,7mg, chlorhydrate de vitamine B6 0,7mg, vitamine B12 0,5ug, pantothénate de sodium 4,0mg, nicotinamide 7,0mg, 0,5g d'acide acétylsalicylique, colorants jaune orangé S(E110) ponceau 4R (E124), saccharose (sucre) 1,6g, alcool 15,9% vol., agent conservateur : sorbate de potassium (E202), arômes, adjuvants, ainsi que d'autres excipients.

Le tout mélangé à froid et mis au frigo pendant au minimum 2 heures. Agiter avant usage.

Ce mélange ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un ou à plusieurs des excipients, et ne peut pas être pris pendant la grossesse ou allaitement, en raison de sa teneur en alcool.

Effets indésirables : Troubles digestifs occasionnels, diarrhées. En cas de pathologie biliaire et de maladie du pancréas, une perturbation de la résorption de ce mélange est possible.

Le colorant E 124, peut provoquer des réactions d'hypersensibilité au niveau de la peau, tels que, gonflement de la peau et des muqueuses ou une éruption cutanée, et des organes respiratoires, notamment chez des patients souffrant d'asthme, d'urticaire chronique ou d'hypersensibilité aux salicylates.

Des problèmes d'estomac peuvent apparaître comme effet indésirable, ulcère gastrique et des hémorragies de la muqueuse gastrique. Si une personne présente des signes d'hypersensibilité, ne doit pas prendre ce mélange.

Si une personne observe au cours de la prise de ce mélange une coloration noirâtre des selles, ou de vomissements accompagnés de sang, doit interrompre la prise de ce mélange.

Exceptionnellement on peut observer des vertiges, maux de tête, troubles de la vision et confusion.

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant
 - un complexe phospholipidique extrait du soja ou un dérivé d'extrait du soja et
 - l'acide acétylsalicylique ou un dérivé d'acide acétylsalicylique.pour son utilisation comme agent thérapeutique à usage oral ou autre.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend de la lécithine de soja.
3. composition selon la revendication 1 et 2, caractérisée en ce que ledit complexe phospholipidique comprend de la phosphatidylcholine, de la phosphatidyléthanolamina et du phosphatidylinositol.
4. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient de la vitamine B2, en particulier en particulier sous forme de vitamine B2-phosphate de sodium, et / ou de la vitamine B6, en particulier sous forme de chlorhydrate, et / ou de la vitamine B12, et / ou du pantothénate de sodium, et / ou de la nicotinamide.
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un colorant, en particulier E110 et / ou E124, et un agent conservateur, en particulier du sorbate de potassium (E202).
6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est sous forme liquide, en particulier sous forme de solution ou suspension dans un mélange eau – éthanol.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle comprend, pour 20ml :
 - 2,1g de lécithine de soja
 - Vitamine B2 sous forme de B2-phosphate de sodium 0,7mg
 - Chlorhydrate de vitamine B6 0,7mg
 - Vitamine B12 0,5mg
 - Pantothénate de sodium 4mg
 - Nicotinamide 7mg
 - Acide acétylsalicylique 0,5mg
 - Saccharose 1,6g
 - Éthanol 15,9% en volume, H2O QSP
 - Colorants E110, E124
 - Conservateur E202
8. Procédé d'obtention d'une composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les composants sont mélangés à froid et placés au réfrigérateur pendant une durée minimale de 2 heures.
9. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'un médicament

Destiné au traitement d'une maladie neuro – dégénérative .

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que ladite maladie neuro – dégénérative est choisie parmi la maladie d'Alzheimer, de Pick, les démences fronto-temporales, les démences à corps de Lewi, les démences syncopales, la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington, la maladie de Creutzfeld-Jacob.
11. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'un Médicament destiné au traitement des démences mixtes.
12. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'un agent thérapeutique destiné à palier aux effets de l'épuisement, du surmenage physique et du surmenage psychique, des troubles de la concentration, de la diminution de la mémoire.
13. Utilisation de tout produit de synthèse mis au point à partir de ma formule, d'un de ces constituants ou Dérivé visant les mêmes objectives ou pas, ayant pour but de remplacer, d'éviter ou de concurrencer ou autre ma formule.
14. Utilisation et addition de tout produit naturel et de synthèse, constituants ou dérivés, ou de toute autre origine, à la formule, selon revendications précédentes, comme exemple : Anti - inflammatoires, neuroleptiques, psychotropes, anti – oxydants, de la tacrine, du donézepil, vitamines, du vin, de la bière, traitement hormonal substitutive post ménopausique ou pas, etc, .
15. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est sous forme liquide, solide, ou toute autre forme.
16. Utilisation, application à tous les niveaux de façon générale, mais principalement et essentiellement à niveau médicale, et selon revendications de 1 à 15.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC 1/1B2005/000584

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/60 A61K35/78 A61K31/685 A61P25/28 A61P25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, FSTA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/085414 A (THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM; LICHTENBERGER,) 31 October 2002 (2002-10-31) page 6, paragraph 4 page 11, paragraph 3 - page 12, paragraph 4	1-3,9-12
Y	page 14, paragraphs 3,4 page 20, paragraph 2 page 37, paragraph 6 - page 38, paragraph 1 ----- -/--	4,7

Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 13 July 2005	Date of mailing of the international search report 03/08/2005
---	--

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Escolar Blasco, P
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/IB2005/000584

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VITAL TRIAL COLLABORATIVE GROUP: "Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia." JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE, vol. 254, no. 1, July 2003 (2003-07), pages 67-75, XP002335847 ISSN: 0954-6820 abstract	4,7
X	EP 0 051 833 A (EXTRAKTA STRAUSS GMBH) 19 May 1982 (1982-05-19) claim 10; examples 1,6	1-3,6
X	LEYCK S ET AL: "IMPROVEMENT OF THE GASTRIC TOLERANCE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS BY POLYENE PHOSPHATIDYLCHOLINE (PHOSPHOLIPON 100)" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 117, no. 1, October 1985 (1985-10), pages 35-42, XP001027916 ISSN: 0014-2999 2.6 Drugs and formulations	1
A	JOHN STIRLING MEYER ET AL: "RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF DAILY ASPIRIN THERAPY IN MULTI-INFARCTDEMENTIA. A PILOT STUDY" JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHING, NEW YORK, NY, US, vol. 37, no. 6, June 1989 (1989-06), pages 549-555, XP002062726 ISSN: 0002-8614 abstract	1-12
A	ZHANG NAN-YAN ET AL: "Soybean-derived phosphatidylinositol recovers amyloid beta protein-induced neurotoxicity in cultured rat hippocampal neurons." NEUROSCIENCE LETTERS, vol. 350, no. 2, 23 October 2003 (2003-10-23), pages 105-108, XP002335848 ISSN: 0304-3940 abstract	1-12
A	US 6 121 249 A (WEISSMAN ET AL) 19 September 2000 (2000-09-19) examples 1,8,9	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2005/000584

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02085414	A	31-10-2002	BR 0116380 A	05-04-2005
			CA 2431606 A1	31-10-2002
			CN 1543358 A	03-11-2004
			EP 1343529 A2	17-09-2003
			JP 2005506303 T	03-03-2005
			MX PA03005550 A	14-05-2004
			WO 02085414 A2	31-10-2002
EP 0051833	A	19-05-1982	DE 3042365 A1	03-06-1982
			EP 0051833 A1	19-05-1982
			JP 57108021 A	05-07-1982
US 6121249	A	19-09-2000	US 6323188 B1	27-11-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No
PC1/IB2005/000584

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K31/60 A61K35/78 A61K31/685 A61P25/28 A61P25/16		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, FSTA, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02/085414 A (THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM; LICHTENBERGER,) 31 octobre 2002 (2002-10-31) page 6, alinéa 4 page 11, alinéa 3 - page 12, alinéa 4 page 14, alinéas 3,4	1-3,9-12
Y	page 20, alinéa 2 page 37, alinéa 6 - page 38, alinéa 1 ----- -/--	4,7
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *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 *&* document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
13 juillet 2005	03/08/2005	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Escolar Blasco, P	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	VITAL TRIAL COLLABORATIVE GROUP: "Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia." JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE, vol. 254, no. 1, juillet 2003 (2003-07), pages 67-75, XP002335847 ISSN: 0954-6820 abrégé	4,7
X	EP 0 051 833 A (EXTRAKTA STRAUSS GMBH) 19 mai 1982 (1982-05-19) revendication 10; exemples 1,6	1-3,6
X	LEYCK S ET AL: "IMPROVEMENT OF THE GASTRIC TOLERANCE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS BY POLYENE PHOSPHATIDYLCHOLINE (PHOSPHOLIPON 100)" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 117, no. 1, octobre 1985 (1985-10), pages 35-42, XP001027916 ISSN: 0014-2999 2.6 Drugs and formulations	1
A	JOHN STIRLING MEYER ET AL: "RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF DAILY ASPIRIN THERAPY IN MULTI-INFARCTDEMENTIA. A PILOT STUDY" JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHING, NEW YORK, NY, US, vol. 37, no. 6, juin 1989 (1989-06), pages 549-555, XP002062726 ISSN: 0002-8614 abrégé	1-12
A	ZHANG NAN-YAN ET AL: "Soybean-derived phosphatidylinositol recovers amyloid beta protein-induced neurotoxicity in cultured rat hippocampal neurons." NEUROSCIENCE LETTERS, vol. 350, no. 2, 23 octobre 2003 (2003-10-23), pages 105-108, XP002335848 ISSN: 0304-3940 abrégé	1-12
A	US 6 121 249 A (WEISSMAN ET AL) 19 septembre 2000 (2000-09-19) exemples 1,8,9	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs

aux familles de brevets

Dem: Internationale No

PCT/IB2005/000584

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02085414	A	31-10-2002	BR 0116380 A	05-04-2005
			CA 2431606 A1	31-10-2002
			CN 1543358 A	03-11-2004
			EP 1343529 A2	17-09-2003
			JP 2005506303 T	03-03-2005
			MX PA03005550 A	14-05-2004
			WO 02085414 A2	31-10-2002
EP 0051833	A	19-05-1982	DE 3042365 A1	03-06-1982
			EP 0051833 A1	19-05-1982
			JP 57108021 A	05-07-1982
US 6121249	A	19-09-2000	US 6323188 B1	27-11-2001