

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 79 20541

(54) Composition dérivée d'acide aromatique, d'acide aromatique phénol et d'acide-alcool aliphatique ayant des propriétés anti-tumorales et préparation pharmaceutique la contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 31/19, 33/00.

(22) Date de dépôt..... 10 août 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 21 du 22-5-1981.

(71) Déposant : CALVET Jean, CELLIER Louis et LATTES Armand, résidant en France.

(72) Invention de : Jean Calvet, Louis Cellier et Armand Lattes.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud,
84, rue d'Amsterdam, 75009 Paris.

L'invention est relative à une composition douée de propriétés biologiques favorables, notamment à l'égard de tumeurs bénignes ou malignes en médecine humaine et vétérinaire, ainsi qu'à l'égard d'affections dermatologiques telles que psoriasis ou eczéma.

On connaît bien les inconvénients majeurs des chimiothérapies actuelles, qui sont mises en oeuvre pour le traitement plus particulièrement des tumeurs ou des leucémies. Au titre des médicaments classiques utilisés, on peut citer les antimitotiques, qui agissent par leur toxicité sur la cinèse des cellules, mais malheureusement aussi perturbent la formule sanguine à un point tel que leur utilisation doit souvent être interrompue, avant même que l'effet bénéfique attendu puisse se manifester.

On connaît également le caractère traumatique des autres modes de traitement utilisés en cancérothérapie, notamment de la chirurgie et de la radiothérapie.

L'invention a pour but de fournir une composition thérapeutique nouvelle, susceptible d'apporter un soulagement important, des rémissions sinon toujours des guérisons totales chez un certain nombre de patients, en l'absence des effets secondaires, extrêmement graves, qui caractérisent toutes les chimiothérapies actuelles.

Le principe actif du médicament selon l'invention est constitué par une composition susceptible d'être obtenue à partir d'un mélange qui contenait initialement au moins :

- un acide aromatique,
- un acide aromatique portant en outre au moins une, et de préférence plusieurs, fonctions phénol,
- un acide alcool aliphatique, comportant notamment de 3 à 6 atomes de carbone,

l'une au moins de ces substances étant, au moins en partie, O-substituée (phénolate, alcoolate, ou de préférence carboxylate) par un métal physiologiquement acceptable, cette composition présentant un spectre de rayons X du type de celui d'un carbonate dudit métal, formé in situ comme sui-

te à une réaction chimique provoquée entre les constituants initiaux du susdit mélange.

Avantageusement, la composition selon l'invention est susceptible d'être obtenue à partir d'un mélange qui contenait initialement au moins :

5 - de l'acide benzoïque, de l'acide gallique, de l'acide butyrique ou de préférence lactique, l'une au moins de ces substances étant, au moins en partie, à l'état de carboxylate dudit métal physiologiquement acceptable.

10 De préférence encore, le métal physiologiquement acceptable est constitué par un métal alcalino-terreux, notamment du strontium.

A titre d'exemple de composition selon l'invention, on peut indiquer qu'elle contient des proportions pondérales respectivement contenues dans les intervalles :

15 - 10 à 60 % de l'acide aromatique,
- 10 à 60 % de l'acide aromatique portant en outre au moins une fonction phénol,
20 - 25 à 75 % de l'acide-alcool aliphatique, ces composants étant, au moins en partie, à l'état de carboxylates, le cas échéant et selon le cas, de phénolates ou alcoolates dudit métal physiologiquement acceptable.

La composition selon l'invention peut notamment être obtenue par un procédé de fabrication qui n'est ci-après indiqué qu'à titre d'exemple, ce procédé étant caractérisé par la mise en présence et le chauffage des composés initiaux tels que ci-dessus définis à une température suffisante, notamment comprise entre 80 et 120 °C, de préférence de l'ordre de 100°C, pendant une durée suffisante, au moins de 18 heures, notamment de l'ordre de 24 heures, jusqu'à ce que puisse être constatée l'apparition de produits de réaction, y compris un carbonate de strontium, décelables par chromatographie en couches minces, chromatographie gazeuse, chromatographie liquide haute pression, rayons X ou spectrométrie de masse.

35 Il va de soi que le procédé qui vient d'être indiqué peut être remplacé par tous autres types de procédés permettant, à partir des composés initiaux susmentionnés, de réa-

liser une composition qui se caractérise alors par une activité biologique favorable à l'égard d'un certain nombre au moins de tumeurs ou maladies apparentées. Cependant de préférence, l'on aura recours à la détection des modifications
5 physiques ou chimiques que manifestent les mélanges initiaux traités, modifications qui peuvent également servir à la caractérisation des compositions selon l'invention.

Les compositions ainsi obtenues se révèlent actives dans un grand nombre de cas et conduisent à un ralentissement,
10 sinon toujours à un arrêt total, du développement des tumeurs ou des métastases chez de nombreux patients. Elle exerce également une importante action antalgique et assure, notamment chez des patients traités par radiothérapie, un effet radioprotecteur important. Contrairement aux médications antimé-
15 tiques classiques, la composition selon l'invention n'entraîne aucune modification de la formule sanguine des patients traités.

Selon le plan chimique et/ou physique, la composition selon l'invention est caractérisée par la présence de compo-
20 sés formés in situ et présentant des poids moléculaires plus élevés que les constituants initiaux du mélange mis en oeuvre.

Une composition préférée de l'invention présente, lorsqu'elle est étudiée en spectrométrie de masse et lorsqu'elle a été fabriquée à partir d'acide benzoïque, d'acide gallique, et d'acide lactique, au moins
25 partiellement à l'état de sels de strontium :

- à température normale ou à 75°C, des signaux principaux correspondant à des poids moléculaires de 77, 105, 122, 149, 185-187,
- à 125°C, des signaux supplémentaires correspondant à des
30 poids moléculaires de 153, 170,

Une composition préférée présente encore, lorsque la spectrométrie de masse est effectuée à une température de 135°C, un signal supplémentaire correspondant à un poids mo-
léculaire de 178.

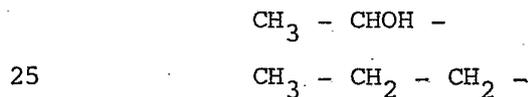
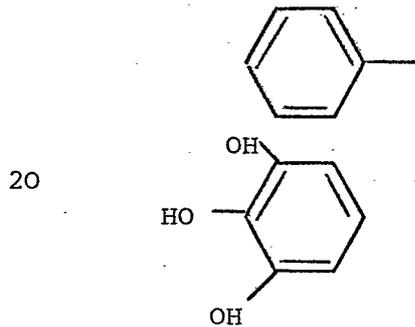
35 Les composés, ou fragments de composés, formés au cours des opérations de spectrométrie de masse aux températures élevées susindiquées, peuvent être considérées comme volatils puisque les mêmes compositions, réétudiées ensuite en spectrométrie de masse à la température ordinaire, conduisent à

l'observation des seuls signaux principaux indiqués plus haut pour ce qui est des mesures de spectrométrie faites à température ordinaire ou à 75°C.

L'étude chimique de la composition selon l'invention paraît montrer la présence, dans la composition selon l'invention, de composés résultant d'une réaction du type PIRIA entre les constituants initiaux mis en oeuvre.

L'hypothèse peut être formulée selon laquelle la composition selon l'invention contient des cétones du type R_1 CO R_2 , dans lesquelles R_1 et R_2 , identiques ou différents, correspondent à l'un quelconque des groupes R qui sont associés, dans les formules des susdits constituants initiaux, à la fonction carboxylique qu'ils contiennent.

En particulier, les susdits groupes R_1 et R_2 peuvent être constitués par l'un quelconque des groupes suivants :



L'étude de la composition selon l'invention par chromatographie en phase gazeuse, en chromatographie de couches minces et en chromatographie liquide haute pression, conduit à l'apparition de pics d'éluion s'ajoutant à ceux des constituants initiaux que contient toujours encore la composition selon l'invention.

La figure unique ci-annexée est représentative du type de chromatogramme qui peut être obtenu lorsque la composition selon l'invention est soumise à une chromatographie liquide haute pression selon le protocole suivant (chromatographe du type WATERS) :

- Colonne : en phase inverse C 18 (solvant méthanol-eau 20/80 en volume) contenant l'additif "pic (a)" de WATERS.

- Pression : 0,5 mm de mercure/min.
- Temps de rétention moyen : 3 minutes.
- Vitesse de déroulement : 0,5 cm/min.

5 Comme on le voit dans la figure unique, le chromatogramme comprend quatre pics principaux, trois d'entre eux correspondant aux constituants de départ et le quatrième au constituant formé in situ. On remarque également qu'à chacun de ces pics est associé un pic de doublement de moindre intensité.

10 La composition selon l'invention se présente sous la forme d'une poudre blanche d'odeur forte, sui generis, rappelant le rance, et qui est bien plus marquée que celle du mélange primitif.

15 L'invention porte également sur les fractions biologiquement actives susceptibles d'être obtenues à partir de la composition qui a été définie ci-dessus, notamment après élimination des constituants inactifs, le cas échéant d'une partie au moins des quantités résiduelles des produits initiaux encore présents.

20 La composition selon l'invention peut être incorporée à toute composition pharmaceutique traditionnelle permettant son administration par voie orale, rectale, parentérale ou percutanée, etc.

Une forme d'administration préférée est celle appropriée pour la voie orale.

25 A titre d'exemple, la composition des cachets peut être la suivante (déterminée par la référence à la composition initiale du mélange soumis au procédé de fabrication selon l'invention) :

30 Acide gallique : 0,25 g
Acide benzoïque : 0,25 g
Lactate de
strontium : 0,50 g

35 Une autre forme préférée d'administration de la composition selon l'invention est formée d'une pommade comportant 10 % de la composition selon l'invention elle-même, notamment celle définie ci-dessus en rapport avec les cachets, et 90 % d'un véhicule de pommade, notamment de lanoline-vaseline.

Ce sont ces cachets et cette pommade qui ont été uti-

lisés dans les exemples de traitement qui ont fait l'objet des observations cliniques qui sont rapportées ci-après.

A titre d'exemple encore, et sans que les indications qui suivent puissent être considérées comme ayant un caractère limitatif, les doses qui peuvent être administrées sont

5 de 3 à 4 g/jour (comptées en grammes de composés Strontium).

Il va de soi que les doses utilisées pourront sortir des intervalles susindiqués. Le choix de la posologie appropriée relève naturellement du médecin traitant et de l'état

10 de santé du patient, qui fait en général l'objet de la surveillance la plus étroite.

La composition selon l'invention est totalement dépourvue de toxicité. A la dose de 8 g/kg, administrée par

15 voie orale, elle n'induit pas le moindre effet toxique décelable chez le chien.

Les essais en thérapeutique, qui sont rapportés ci-après ont été réalisés chez des patients, chez lesquels toutes les possibilités thérapeutiques actuellement disponibles dans la lutte contre les tumeurs, à savoir : la chirurgie,

20 les radiations ionisantes et la chimiothérapie, avaient été épuisées. Il s'agissait en particulier de malades que l'on ne pouvait plus opérer, dont la formule sanguine interdisait la poursuite du traitement chimiothérapique et qui ne pouvaient plus recevoir de radiations.

On donnera ci-après quelques observations, relatives à un certain nombre de traitements effectués avec des cachets dosés comme indiqué dans l'exemple préféré décrit plus haut.

1) M.D. , malade ayant présenté un néo spino-cellulaire de

30 l'amygdale droite. Traité par radio-thérapie standard 9000^r et évidemment jugulo-carotidien.

Il va bien pendant cinq ans. Malade euphorique, ne se surveillant pas, revient avec une récurrence "in situ" et une adénopathie importante dans la région

35 parotidienne. Il pèse 44 kg pour 1,51 m.

La biopsie est à nouveau positive; il suit un nouveau traitement radio-thérapique, assez mal supporté, avec par la suite des cures de médicament connu sous la désignation ENDOXAN, qu'on est obligé

d'arrêter à cause de la modification de la formule sanguine.

5 M.D. prend alors des cachets de la médication selon l'invention. En deux mois, il en prend 70, 36 et 24; il engraisse de 3 kg, reprend son travail, les douleurs diminuent nettement, les lésions de la tonsille s'aplatissent. Les biopsies successives permettent de retrouver le strontium dans les fragments prélevés, ce qui signe sa diffusion.

10 A signaler un fait curieux qui a été remarqué par le malade lui-même : les nombreuses kératoses pigmentaires du dos qu'il présentait initialement, ont complètement disparu un an après l'absorption des cachets.

15 Ce malade a connu une rémission totale de deux ans, pendant laquelle le malade a pu reprendre son activité professionnelle.

20 2) M.R. , néo du larynx avec adénopathie bi-latérale. Opération impossible, asthénie marquée. Traité par cobaltothérapie classique, trachéotomie, puis traitement chimiothérapique. Etant donné la gravité de son état, les résultats de ces thérapeutiques sont peu probants et l'état extrêmement mauvais.

25 Un traitement de 90 jours, comprenant l'administration de cachets à raison de 6 par jour lui sont donnés à partir du mois d'août, pendant jours, ce qui entraîne une diminution nette des douleurs, un bien-être général psychique et physique. Il engraisse régulièrement de 1 kg par mois pour gagner en tout de 8 à 10 kg .

30 Une rémission de deux ans a été obtenue, comme suite au susdit traitement.

35 3) Mme R., présente un épithélioma spinocellulaire de la branche horizontale droite de la mandibule. Elle subit une résection partielle de la mâchoire, des évidements sous-maxillaires et jugulaires, ces traitements chirurgicaux étant suivis de doses importantes de radio-thérapie standard aboutissant à une radio-nécrose qui oblige de pratiquer l'ablation de

séquestres.

Malgré cet important traitement chimio-thérapeutique, on observe une récurrence. Une nouvelle biopsie fait apparaître des cellules néoplasiques dans un des fragments prélevés.

Cette patiente fait alors l'objet d'un traitement de 60 jours, à raison de 6 cachets par jour. On constate une amélioration de l'état général et, petit à petit, une cicatrisation qui ne laisse qu'une toute petite fistule. La malade est considérée comme guérie.

Suivie régulièrement, elle présente, un an plus tard, une nouvelle localisation néoplasique du côté opposé, au niveau du sinus maxillaire, avec abaissement de la voûte palatine. Elle subit un nouveau traitement par cobalthérapie, suivi d'une perte de vision de l'oeil gauche, très mauvais état général. Au vu de cette deuxième métastase, le pronostic est fatal.

Une nouvelle administration de cachets lui est faite pendant 20 jours, à raison de 6 cachets par jour. Elle se trouve mieux et survit pendant un an et demi après la fin du traitement.

4) Mme K., a subi trois ans plus tôt une résection d'une tumeur de l'éthmoïde gauche. Victime d'une récurrence, elle est traitée par cobalthérapie et par vagues d'anti-mitotiques. Les troubles de la formule sanguine et le mauvais état général font qu'elle est considérée comme condamnée.

On lui fait alors absorber les cachets (trois matin et soir).

Au bout d'une semaine, elle peut marcher, se promener et manger. On constate une amélioration étonnante de l'état psychique et physique.

Elle survécut pendant deux ans.

5) M. M., malade ayant présenté un cancer du sinus piriforme gauche, avec d'énormes adénopathies, traité par évidements jugulo-carotidiens et sus-claviculaire, cobalthérapie et ENDOXAN. Il va mieux et nous le

perdons de vue.

Il revient au bout de cinq ans, souffre d'une récurrence locale et d'une énorme adénopathie sous-maxillaire.

- 5 On lui fait absorber la poudre des cachets (l'équivalent de 6 cachets/jour) par la sonde stomacale. On enregistre une diminution des douleurs et une amélioration de l'état général. Au bout de quinze jours, il peut se lever. Il survit pendant un an et demi après avoir regagné six kg.
- 10 6) M.B., présente une néoplasie de la branche horizontale de la mandibule à gauche. Epithélioma spinocellulaire, résection, radio-thérapie importante qui entraîne une radiodermite marquée et une radionécrose. Par deux fois, ablation de séquestres, fistule externe importante. Chimio-thérapie et biopsie pratiquées montrent qu'il a encore des foyers néoplasiques. Le malade fait deux cures de 60 cachets. Petit à petit, la plaie se cicatrise, le malade
- 15 qui présentait un trismus, ouvre sa bouche à peu près normalement en tenant compte de la perte de substance osseuse. Le malade, traité il y a dix ans, se porte bien.
- 20 7) M. B., présente un épithélioma basocellulaire au niveau du tubercule de Darwin, sur le rebord du pavillon. Il est traité par application de la pommade selon l'invention. La guérison survient en quinze jours et s'est maintenue depuis.
- 25 8) Mme C., 70 ans, a présenté le même cas que M. B., c'est-à-dire, néo-baso-cellulaire du tubercule de Darwin. Application de pommade, guérison en quinze jours.
- 30 9) M. R., présente, dans la région temporale, une kératose importante qui est traitée, également, par application de pommade.
- 35 Petit à petit, la pigmentation disparaît et au bout d'une quinzaine de jours, la tumeur a complètement disparu et a fait place à une peau neuve et absolument normale. Ce malade devait décéder trois ans après, d'un néo de la prostate avec métastases

hépathiques, pulmonaires et cérébrales.

10) Mme L. de Capvern, présentait une kératose pigmentée de l'aile du nez qui pouvait normalement relever de la cryothérapie. L'application régulière de la pom-
5 made conduit à la chute de la tumeur au bout d'une semaine. Pas de récurrence.

En résumé, l'absorption du médicament selon l'invention entraîne une amélioration rapide et importante de l'état psychique et physique.

10 D'une façon générale, le médicament selon l'invention entraîne une augmentation nette de poids, qui va de pair avec un gain rapide de l'appétit.

Les patientes traitées ont engraisé, en moyenne, de deux à trois kilogrammes.

15 On enregistre une diminution nette des douleurs, une désodorisation assez importante dans les tumeurs oro-pharyngo-laryngées.

Un fait qui est également à signaler, est la diminution de la vitesse de sédimentation que l'on retrouve très
20 fréquemment.

Par exemple, Madame C., 64 ans, atteinte d'un néo généralisé de l'intestin et d'un lâcher de ballons pulmonaires, a vu sa V.S. passer de : 1 heure 31 mm
à : 2 heures 70 mm

25 et en un mois, après absorption de 50 cachets, arriver à une V.S. de : 1 heure 11 mm
à : 2 heures 28 mm

Cette malade a repris 5 kg en trois mois et a survécu un an.

La diffusion du produit paraît rapide et importante.

30 On a retrouvé le médicament, une semaine après, dans des biopsies successives, pratiquées sur une amygdale tumorale. Ces biopsies ne montrent pas de statmocinèses.

L'absorption de cachets aide également les malades, mis sous radiation, soit radiothérapie standard, soit cobal-
35 tothérapie. Le traitement ionisant paraît mieux supporté et la radio-épithélite est retardée.

Cette médication est admirablement tolérée. On ne note aucun trouble nerveux, cardiaque, urinaire et malgré son mauvais goût, aucun trouble digestif.

Des analyses sanguines faites régulièrement ne montrent jamais de modifications de la formule, ni de diminution du nombre de globules rouges et blancs. Ceci est particulièrement important et marque un grand avantage sur les
5 antimitotiques.

12
REVENDICATIONS

1. Composition susceptible d'être obtenue à partir d'un mélange qui contenait initialement au moins :
- un acide aromatique,
 - 5 - un acide aromatique portant en outre au moins une, et de préférence plusieurs, fonctions phénol,
 - un acide-alcool aliphatique, comportant notamment de 3 à 6 atomes de carbone,
- l'une au moins de ces substances étant, au moins en partie, 10 O-substituée (phénolate, alcoolate, ou de préférence carboxylate) par un métal physiologiquement acceptable, cette composition présentant un spectre de rayons X du type de celui d'un carbonate dudit métal, formé in situ comme suite à une réaction chimique provoquée entre les constitu-
- 15 ants initiaux du susdit mélange.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est susceptible d'être obtenue à partir d'un mélange qui contenait initialement au moins :
- de l'acide benzoïque, de l'acide gallique, de l'acide buty-
 - 20 rique ou de préférence lactique,
- l'une au moins de ces substances étant, au moins en partie, à l'état de carboxylate dudit métal physiologiquement acceptable.
3. Composition selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que le métal physiologiquement acceptable est constitué par un métal alcalino-terreux, notamment du strontium.
- 25 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient des proportions pondérales de :
- 30 - 10 à 60 % , de l'acide aromatique,
 - 10 à 60 % , de l'acide aromatique portant en outre au moins une fonction phénol ,
 - 25 à 75 % , de l'acide-alcool aliphatique,
- 35 ces composants étant, au moins en partie, à l'état de carboxylates, le cas échéant et selon le cas, de phénolates ou alcoolates dudit métal physiologiquement acceptable.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par la présence de composés formés

¹³
in situ et présentant des poids moléculaires plus élevés que les constituants initiaux du mélange.

5 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle présente, lorsqu'elle est étudiée en spectrométrie de masse :

- à température normale ou à 75°C, des signaux principaux correspondant à des poids moléculaires de 77, 105, 122, 149, 185-187,
- à 125°C, des signaux supplémentaires correspondant à des poids moléculaires de 153, 170.

10 7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle présente, lorsqu'elle est étudiée en spectrométrie de masse :

- à une température de 135°C, un signal correspondant à un poids moléculaire de 278.

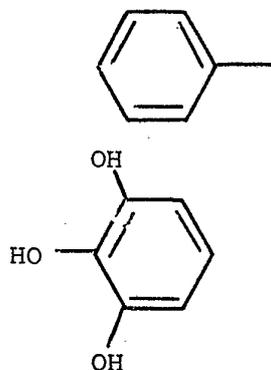
15 8. Composition selon la revendication 6 ou la revendication 7, caractérisée en ce que les constituants correspondant aux poids moléculaires plus élevés sont volatils à la température de 135°C.

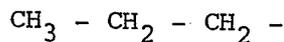
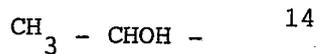
20 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée par la présence de composés résultant d'une réaction du type PIRIA entre les constituants initiaux.

25 10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée par la présence de cétones du type $R_1 CO R_2$, dans lesquelles R_1 et R_2 , identiques ou différents, correspondent à l'un quelconque des groupes R qui sont associés, dans les formules des susdits constituants initiaux, à la fonction carboxylique qu'ils contiennent.

30 11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que R_1 et R_2 peuvent être constitués par l'un quelconque des groupes suivants :

35





12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée par un chromatogramme réalisé par chromatographie en couches minces comprenant des pics correspondant à chacun des constituants initiaux, ainsi qu'un pic supplémentaire correspondant à un composé distinct des constituants initiaux, ces pics étant respectivement associés à un pic de dédoublement de moindre intensité.

13. Réactions ou composés biologiquement actifs à l'égard des tumeurs malignes extractables d'une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 12.

14. Procédé de fabrication d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé par la mise en présence et le chauffage des composés initiaux tels que ci-dessus définis à une température suffisante, notamment comprise entre 80 et 120 °C, de préférence de l'ordre de 100°C, pendant une durée suffisante, au moins de 18 heures, notamment de l'ordre de 24 heures, jusqu'à ce que puisse être constatée l'apparition de produits de réaction, y compris un carbonate de strontium, décelables par chromatographie en couches minces, chromatographie gazeuse, chromatographie liquide haute pression, rayons X ou spectrométrie de masse.

15. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient la composition ou fraction selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 ou la composition obtenue par la mise en oeuvre du procédé selon la revendication 14 en association avec tous excipients pharmaceutiquement acceptables.

2469177

P/eneke lenjue

