
Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8020059

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose.**
- ⑤1 Int.Cl³: A61K35/78.
- ⑦1 Aanvrager: Educational Foundation Dokkyo Gakuen te Tokio.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8020059.
- ⑧6 Aanvraagnummer oorspronkelijke internationale aanvraag: PCT/JP80/00022.
- ②2 Ingediend 19 februari 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 14 mei 1979.
- ③3 Land van voorrang: Japan (JP).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 58119/79 .
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 31 maart 1981.
- ⑧7 Publicatiedatum oorspronkelijke internationale aanvraag: 27 november 1980.
- ⑧7 Publicatienummer oorspronkelijke internationale aanvraag: WO80/02503.

Deze octrooiaanvraag werd ingediend als internationale octrooiaanvraag onder de bepalingen van het Verdrag tot samenwerking inzake octrooien (PCT). De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van een Nederlandse vertaling van de oorspronkelijk in een andere taal ingediende beschrijving met conclusie(s) en tekening(en). De Nederlandse octrooiaanvraag wordt geacht te zijn ingediend op de indieningsdatum van de internationale octrooiaanvraag.

Geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose.

Technisch gebied.

Deze uitvinding heeft betrekking op een nieuw geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose. Meer in het bijzonder heeft deze uitvinding betrekking op een geneesmiddel ter voorkoming en
5 behandeling van levercirrhose, dat als hoofdbestanddeel het alcohol-extract van vruchten van wilde druiven bevat.

Achtergrondinformatie.

Levercirrhose is een soort ziekte, waarbij een grote hoeveelheid collageenvezels in de lever gevormd wordt ten gevolge van verschillende
10 oorzaken, zoals alcohol, virus, zelfimmunititeit en dergelijke, resulterend in necrose en functieverlies van de levercellen en de patiënt zal tenslotte sterven. Levercirrhose resulteert veelal eveneens in het voortbrengen van leverkanker.

Niettegenstaande ernstige pogingen van vele personen echter is er
15 tot dusverre geen enkel effectief geneesmiddel gevonden ter voorkoming en behandeling van levercirrhose. Op zijn best is het functieverlies van de levercel enigszins voorkomen.

Een oogmerk van deze uitvinding is daarom een nieuw geneesmiddel te verschaffen met een voortreffelijk effect op het voorkomen en het
20 behandelen van levercirrhoses.

Beschrijving van de uitvinding.

Als resultaat van een voorgenomen studie werd gevonden, dat het alcohol-extract van vruchten van wilde druiven [wetenschappelijke naam: Ampelopsis brevipedunculata (Maxim) Trautv.] opmerkelijk effectief is
25 ter voorkoming en behandeling van levercirrhose.

In het algemeen gesproken behoren druiven tot een geslacht van de Rhamnales orde in Dicotyledonen van Angiospermen. Zij worden geklasseerd in twaalf klassen en ongeveer 700 soorten. Onder deze druiven worden vijf klassen en veertien soorten aangetroffen in Japan.

30 Bij deze uitvinding werden de vruchten van wilde druiven speciaal geselecteerd en gebruikt. De wilde druiven zijn een overblijvende plant van het druivegeslacht en een kruipende plant, die gewoonlijk kan worden aangetroffen in bergen en velden. Zij bloeien in de zomer met kleine lichtgeelachtiggroene bloemen met vijf bloembladeren. Na de bloei
35 dragen zij globaal sappige vruchten. De vruchten rijpen tot een mengsel van witte, violette en groene vruchten.

Bij het gebruik van de vruchten van wilde druiven volgens deze uitvinding wordt een tros druiven grondig met water gewassen, gevolgd

door een onderwerping aan een extractie van een of andere vorm, bijvoorbeeld een intacte vorm, een geperste vorm of een vorm waarbij vel en zaden zijn uitgesloten.

Elk farmacologisch aanvaardbaar oplosmiddel kan als extractiemiddel worden gebruikt. Een alcohol verdient uit commercieel gezichtspunt de voorkeur. In het bijzonder verdient ethanol de voorkeur. Een alcohol kan ook gebruikt worden in een met water gemengde vorm, d.w.z. een waterige alcoholoplossing. Elke mate van menging (mate van verdunning) kan worden toegepast en bij voorkeur worden hoeveelheden gebruikt, die variëren van ongeveer 20% tot ongeveer 50%. Er is geen beperking in een met een alcohol te gebruiken hoeveelheid ten opzichte van de vruchten. Echter wordt ongeveer 1,5 x het gewicht of meer van een alcohol ten opzichte van vruchten gewoonlijk toegepast.

De extractie kan bij gewone temperatuur worden uitgevoerd en vereist gewoonlijk een duur, die varieert van ongeveer 6 dagen tot ongeveer 6 maanden. Een bijzonder lange termijn is niet altijd doelmatig en een voldoende extractie wordt gewoonlijk bereikt in een periode van 2 maanden.

Korte beschrijving van de figuren.

Fig. 1 laat een infrarood spectrum zien van het extract van vruchten van wilde druiven.

Fig. 2 laat een microfoto zien van M-cellen gekweekt bij afwezigheid van het geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose volgens deze uitvinding.

Fig. 3 laat een microfoto zien van M-cellen, gekweekt bij aanwezigheid van het geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose volgens deze uitvinding.

De beste wijze van uitvoering van de uitvinding.

Deze uitvinding wordt praktisch toegelicht door het volgende voorbeeld onder verwijzing naar de figuur en microfoto's. Echter is deze uitvinding niet tot dit voorbeeld beperkt.

Voorbeeld.

Vruchten van wilde druiven werden grondig met water gewassen. Ongeveer 1 kg van de vruchten werd gedompeld in 1,5 l van een waterige ethanoloplossing van ongeveer 40% bij omgevingstemperatuur gedurende ongeveer 2 maanden. Het extract werd gedestilleerd in een verdamper ter verwijdering van de alcohol en geconcentreerd, waarbij een bruine viskeuze vloeistof werd voortgebracht. Gegevens van de infrarood spectrum-analyse laten zien, dat het produkt sacchariden, peptiden en organische zuren bevat.

8020059

In fig. 1 laten absorpties bij ongeveer 1050 cm^{-1} en bij ongeveer 1400 cm^{-1} de aanwezigheid van sacchariden zien; absorptie bij ongeveer 1610 cm^{-1} en bij ongeveer 3240 cm^{-1} laten de aanwezigheid van peptiden zien en absorpties bij ongeveer 1700 cm^{-1} en bij ongeveer 1750 cm^{-1} laten de aanwezigheid van organische zuren zien.

EXPERIMENT.

Verschijselen in vitro werden opgespoord door de weefselkweekmethode met geneesmiddel, d.w.z. het alcoholextract van vruchten van wilde druiven volgens deze uitvinding.

Als cel werd een overgebrachte sub-stam gebruikt van rattelevercellen (hierna aangeduid als M-cellen), die bereid was door initiëring van de kweek op 4 Februari 1963, welke kweek afkomstig was van levercellen van een 10 dagen oude P 16 rat van de JAR-1 lijn, gevolgd door onderwerping aan Nagisa-kweek en DAB-behandeling. De uitdrukking "DAB-behandeling" zoals hier gebruikt verwijst naar de behandeling, waarbij op basis van de informatie, dat de leverkanker wordt ontwikkeld, wanneer DAB, d.w.z. 4-dimethylaminobenzeen (algemene naam: botergeel) aan ratten wordt gevoederd, de cel afkomstig van de lever van de rat enkele dagen of meer geïncubeerd wordt in kweekmedia, die DAB bevatten, om een sub-stam van de cel te weeg te brengen, resulterend in een leverkankerachtige cel.

De sub-stam produceert α -fetoproteïne en wordt gekenmerkt door de productie van een grote hoeveelheid collageenvezels in het milieu dat een niet gedifferentieerde cel van de lever lijkt te zijn.

De sub-stam blijkt de zogenaamde levercirrhosecellen te zijn.

Het extract van vruchten van wilde druiven werd aan de kweek van M-cellen toegevoegd. De M-cellen werden gekweekt zonder toevoeging aan het extract van vruchten van wilde druiven in kweekbuizen met afgeplatte oppervlakken, waarin een rechthoekig afdekglas is geplaatst. Na een bepaalde kweekperiode werden de cellen (controle) gefixeerd en gekleurd door argyofiele kleuring. Fig. 2 laat een microfoto zien (vergroting 400) van de controle kweek van de cellen na een week kweekbehandeling.

Fig. 3 laat een microfoto zien (vergroting 400) van de cellen in het geval van een toevoeging van de extracten van vruchten van wilde druiven na een week kweekbehandeling, die verkregen was volgens dezelfde methoden.

In fig. 2 wordt de vorming van argyofiele vezels (collageenvezels) overvloedig waargenomen na een week kweekbehandeling bij de controle,

waarbij geen toevoeging van het extract van vruchten van wilde druiven is uitgevoerd.

Daarentegen werden in fig. 3 slechts fijne microvezels waargenomen na een week kweekbehandeling in het geval, waarbij het extract van 5 vruchten van wilde druiven was toegevoegd.

Bevestigd werd dus, dat het extract van vruchten van wilde druiven volgens deze uitvinding een vooortreffelijk remmend effect heeft op de vorming van de collageenvezels van levercellen.

Industriële toepasbaarheid.

10 Het geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose volgens deze uitvinding kan oraal worden toegediend in een vloeibare vorm van het extract van de vrucht van wilde druiven als zodanig of in een gedroogd poeder of in een combinatie met toevoegsels of versnijdingsmiddelen.

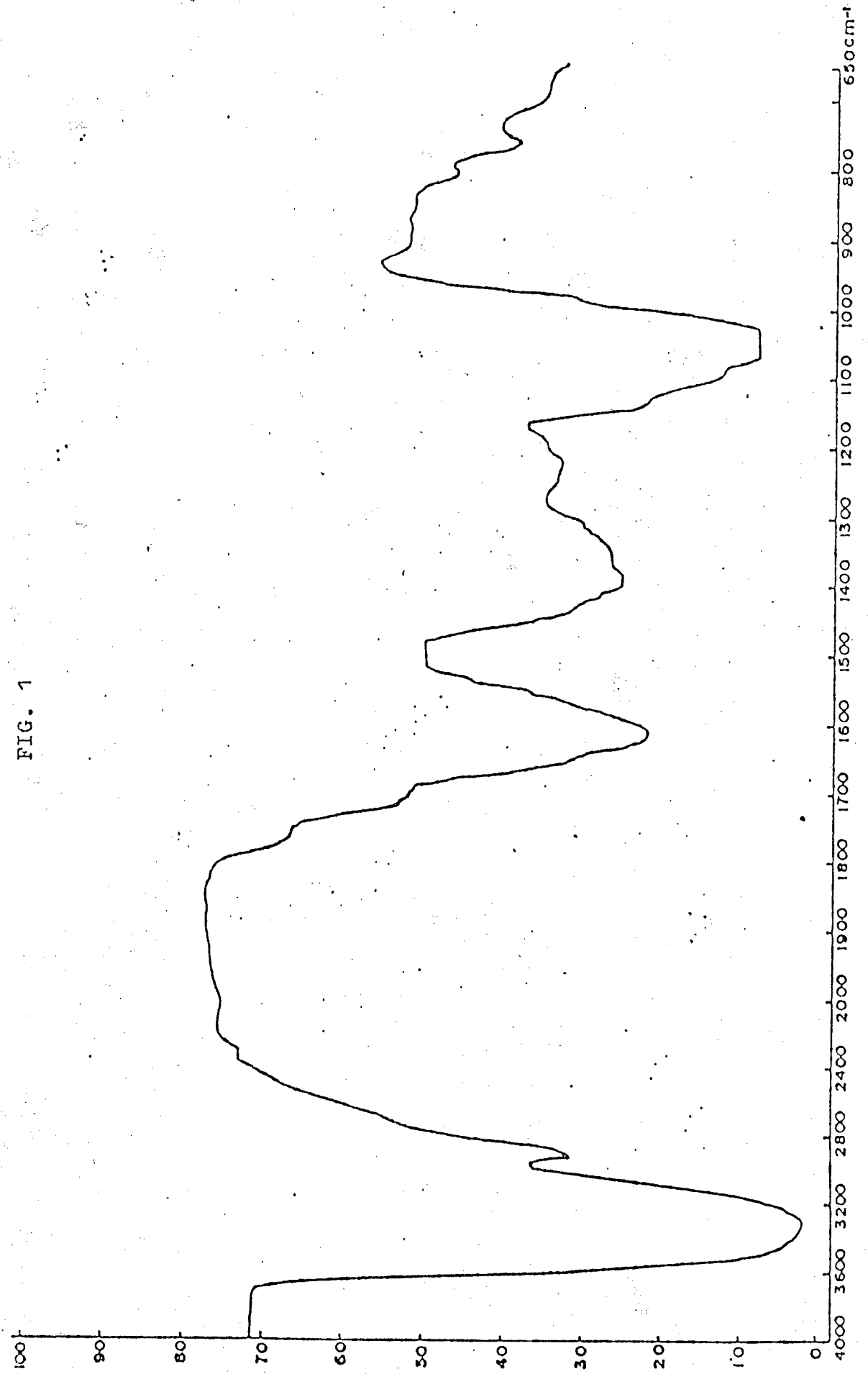
15 De dosering van het geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose volgens deze uitvinding variëert van ongeveer 0,1 tot ongeveer 1 g/kg/dag als een alcoholisch extract.

C O N C L U S I E S .

1. Geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose, dat als hoofdcomponent het alcoholextract van de vruchten van wilde druiven bevat.
 - 5 2. Geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose volgens conclusie 1, met het kenmerk dat de vruchten van wilde druiven in een intacte vorm met een alcohol zijn geëxtraheerd.
 3. Geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de vruchten van wilde druiven
10 in een gekneusde vorm met een alcohol zijn geëxtraheerd.
 4. Geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de vruchten van wilde druiven in een vorm, waarbij de vellen en zaden zijn verwijderd, met een alcohol zijn geëxtraheerd.
 - 15 5. Geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de alcohol ethanol is.
 6. Geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de alcohol gebruikt wordt als een mengsel met water.
 - 20 7. Geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van levercirrhose volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de alcohol gebruikt wordt in een gewichtshoeveelheid van 1,5 x of meer van de vruchten van wilde druiven.
-

8020059

FIG. 1



8020059

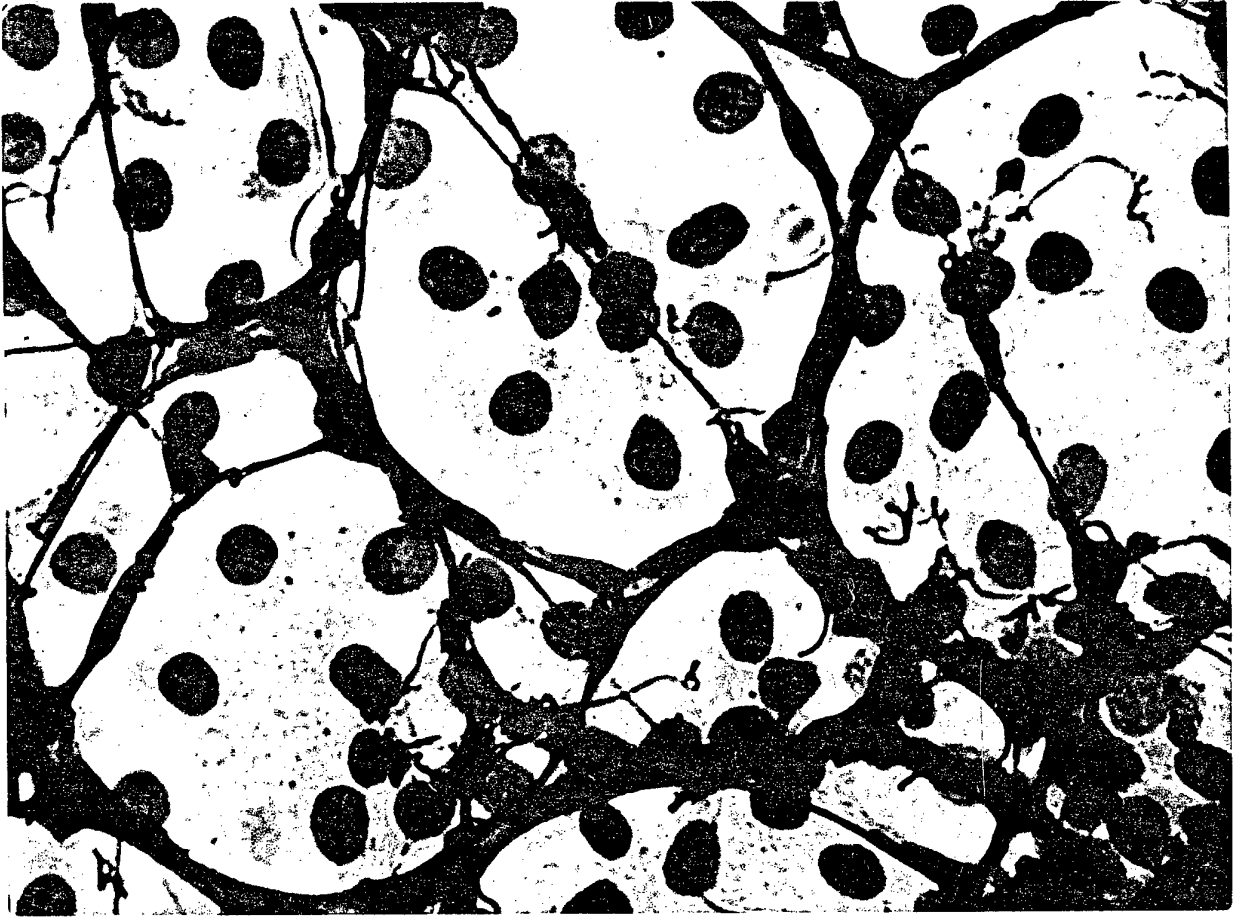
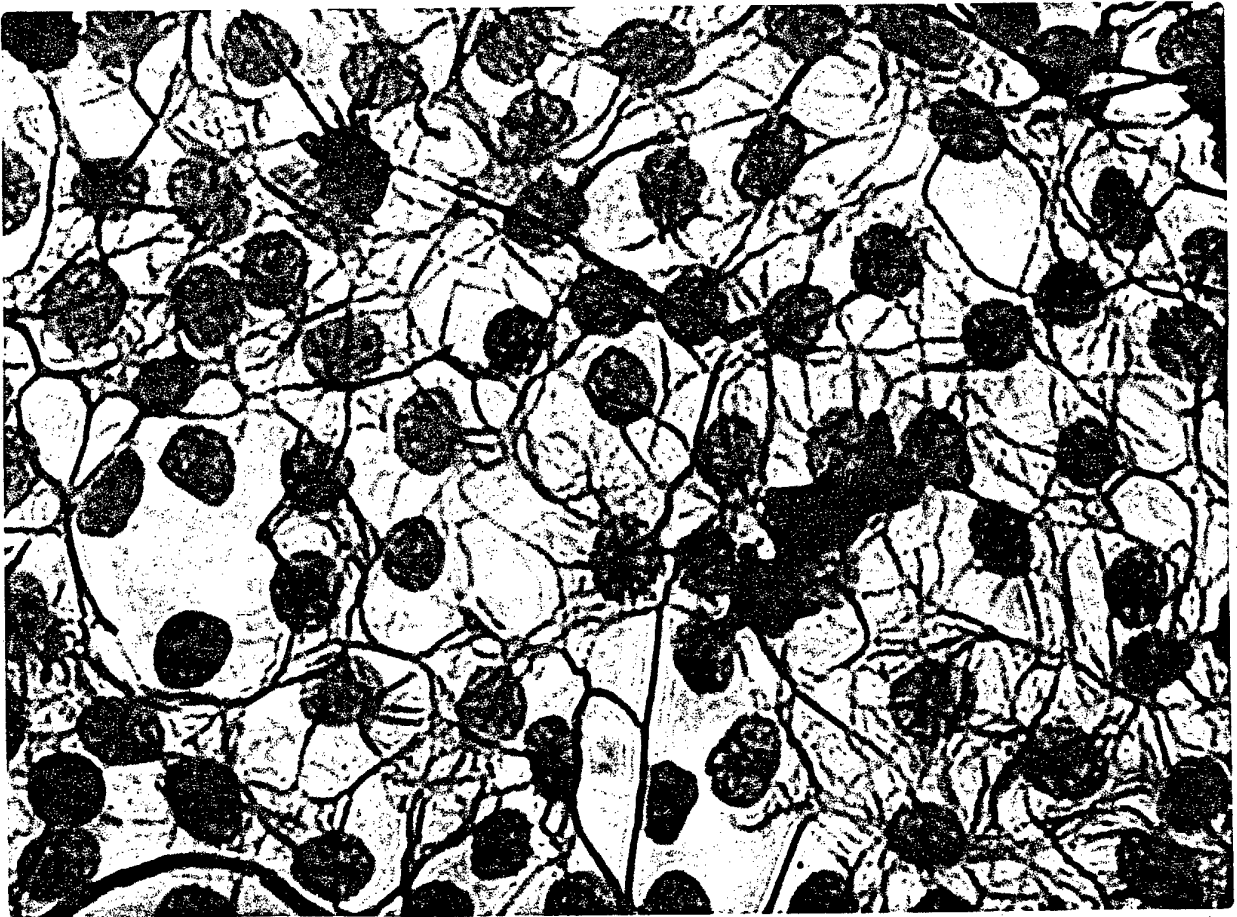


FIG. 2



8020059

FIG. 3