

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :

**2 834 643**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

**02 07794**

⑤1 Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 35/78, A 61 P 25/24

①2

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 24.06.02.

③0 Priorité : 11.01.02 CN 91100353.

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 18.07.03 Bulletin 03/29.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : PHARMACEUTICAL INDUSTRY  
TECHNOLOGY AND DEVELOPMENT CENTER—  
TW.

⑦2 Inventeur(s) : KO FENG NIEN, LIU CHENG KO,  
HAN YU FENG et CHEN PIN FUN.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET MALEMONT.

⑤4 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-DEPRESSIVE CONTENANT UN EXTRAIT DE POLYGALA ET SON  
PROCEDE DE PREPARATION.

⑤7 L'invention concerne une composition pharmaceuti-  
que anti-dépressive contenant une quantité thérapeutique-  
ment efficace d'un principe actif, en mélange avec un  
excipient ou diluant pour le principe actif, acceptable d'un  
point de vue pharmaceutique, où le principe actif est i) un  
produit d'extraction de Polygala par un solvant polaire, le  
solvant polaire étant l'eau ou un mélange d'eau et de mé-  
thanol ou d'éthanol; ii) une fraction aqueuse résultant de  
l'extraction, à l'aide d'un solvant organique, du produit d'ex-  
traction par le solvant polaire; iii) un éluat organique obtenu  
par introduction du produit d'extraction par le solvant polaire  
ou de la fraction aqueuse dans une colonne de chromato-  
graphie en phase inversée et élution de la colonne avec de  
l'eau et un solvant organique; ou iv) un filtrat ayant une mas-  
se moléculaire inférieure à 30 000 Daltons dans l'éluat orga-  
nique, et un procédé pour sa préparation.

Elle concerne également un procédé de préparation de  
cette composition.

**FR 2 834 643 - A1**



La présente invention concerne un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique à partir de *Polygala*, et en particulier une composition pharmaceutique anti-dépressive contenant un extrait de *Polygala*.

5            *P. tenuifolia* Willd. et *P. sibirica*.L sont des herbes médicinales chinoises traditionnelles. Généralement, on en utilise la racine dans son ensemble, ou seulement l'écorce de la racine, en tant que médicament pour tranquilliser un patient, traiter la toux, et supprimer les inflammations.

10            Koo et al. indiquent qu'un extrait aqueux de racine de *Polygala tenuifolia* WILLDENOW (polygalacées) peut prévenir la cytotoxicité induite par l'éthanol des cellules Hep G2, par l'intermédiaire d'une inhibition de l'apoptose des cellules Hep G2. [Koo HN, Jeong HJ, Kim KR, Kim JC, Kim KS, Kang BK, Kim HM et Kim JJ *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 22(3) : 531-44,2000]. Kim et al, rapportent par ailleurs qu'un extrait aqueux de racine de *Polygala tenuifolia* peut inhiber la sécrétion du facteur  $\alpha$  de nécrose tumorale en inhibant la sécrétion de

20            l'interleukine-1, et présente une activité anti-inflammatoire sur le système nerveux central [Kim HM, Lee EH, Na HJ, Lee SB, Shin TY, Lyu YS, Kim NS et Nomura S. *Journal of Ethnopharmacology*. 61(3) : 201-8, 1998]. En outre, il a été rapporté que l'euxanthone peut être l'un

25            des principes actifs neuropharmacologiques dans l'herbe médicinale *polygala adata* [Mak NK, Li WK, Zhang M, Wong RN, Tai LS, Yung KK et Leung HW. *Life Sciences*. 66(4) : 347-54, 2000]. Les saponines de *polygala* sont dites pouvoir être utilisées en tant qu'adjuvants pour vaccins,

30            pour augmenter des réponses immunes spécifiques [Estrada A, Katselis GS, Laarveld B et Barl B. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 23(1) : 27-43, 2000], et avoir des propriétés immunologiques importantes [Desbene S, Hanquet B, Shoyama Y, Wagner H et

35            Lacaille-Dubois MA. *Journal of Natural Products*.62(6) :

923-6, 1999]. D'autres activités pharmacologiques peuvent aussi être trouvées dans la littérature, mais aucune d'entre elles ne suggèrent une activité anti-dépressive.

5 La présente invention a pour objet principal de mettre à disposition un procédé pour préparer une composition pharmaceutique à partir de *Polygala*, et en particulier, une composition pharmaceutique anti-dépressive.

10 Dans le cadre de la présente invention, on a étudié l'activité anti-dépressive d'extraits préparés à partir de la racine entière sèche ou du cortex de la racine de *Polygala*, en utilisant différents solvants, par exemple l'eau, l'éthanol, l'acétate d'éthyle et l'hexane et, parmi eux, les extraits polaires préparés à partir d'eau ou d'un  
15 mélange d'eau et d'éthanol ou de méthanol se sont révélés avoir une activité significative. D'autres séparations/partages des extraits polaires ont été effectuées dans la présente invention, et leur activité anti-dépressive a été évaluée, ce qui a conduit à la  
20 sélection de fractions ayant une activité anti-dépressive significative. De plus, la présente invention décrit aussi un procédé de préparation d'une composition contenant des composants pharmaceutiquement actifs, et non toxique.

25 La présente invention concerne une composition pharmaceutique anti-dépressive comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un principe actif, en mélange avec un excipient ou diluant pour le principe actif, acceptable d'un point de vue pharmaceutique, dans laquelle le principe actif est i) un produit d'extraction de  
30 *Polygala* par un solvant polaire, le solvant polaire étant l'eau ou un mélange d'eau et de méthanol ou d'éthanol ; ii) une fraction aqueuse résultant de l'extraction, à l'aide d'un solvant organique, du produit d'extraction par le solvant polaire ; iii) un éluat organique obtenu par  
35 introduction du produit d'extraction par le solvant

polaire ou de la fraction aqueuse dans une colonne de chromatographie en phase inversée et élution de la colonne avec de l'eau et un solvant organique ; ou iv) un filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons dans l'éluat organique.

Le *Polygala* qui peut être utilisé dans l'invention comprend (mais sans limitation) *P. tenuifolia* Willd., *P. sibirica* L., *P. sibirica* var. *megalopha* Franch., *P. japonica* Houtt., *P. hybrida* DC, *P. arillata* Buch.-Ham ex D. Don, *P. glomerata* Lour., *P. arvensis* Willd., *P. tatarinowii*, *P. fallax* Hemsl., *P. wattersii* Hance, *P. hongkongensis* var. *stenophylla*, ou *P. senega* L. De préférence, on utilise dans la présente invention, la racine, la tige ou la feuille de *Polygala* ou un mélange de celles-ci, et on utilise plus particulièrement la racine de *Polygala* et tout spécialement le cortex de la racine.

De préférence, ledit produit d'extraction par un solvant polaire i) est préparé par décoction de *Polygala* avec ledit solvant polaire tout en chauffant au reflux pendant 0,5 à 10 heures, et récupération d'une partie liquide à partir du mélange de décoction par un moyen de séparation solide-liquide, en tant que ledit produit d'extraction par un solvant polaire, et éventuellement concentration de ladite partie liquide pour obtenir un concentré représentant ledit produit d'extraction par un solvant polaire.

De préférence, ledit solvant organique utilisé dans l'extraction pour préparer ladite fraction aqueuse ii) est l'acétate d'éthyle ou le butanol.

De préférence, ledit produit d'extraction par un solvant polaire i) est utilisé pour obtenir ledit éluat organique iii).

De préférence, ladite fraction aqueuse ii) est utilisée pour obtenir ledit éluat organique iii).

De préférence, ledit solvant organique utilisé dans ladite élution est l'éthanol ou un mélange d'eau et d'éthanol. Plus particulièrement, ledit solvant organique utilisé dans ladite élution est un mélange d'eau et d'éthanol contenant 10-95 % en volume d'éthanol.

De préférence, la composition pharmaceutique comprend en tant que principe actif, ledit produit d'extraction par un solvant polaire i).

De préférence, la composition pharmaceutique comprend en tant que principe actif, ladite fraction aqueuse ii).

De préférence, la composition pharmaceutique comprend, en tant que principe actif, ledit éluat organique iii).

De préférence, la composition pharmaceutique comprend, en tant que principe actif, ledit filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons iv). Plus particulièrement, la composition pharmaceutique comprend, en tant que principe actif, un filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 3 000 Daltons, dans ledit filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons iv).

La présente invention concerne aussi un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique et la composition pharmaceutique préparée par ce procédé, qui comprend les étapes suivantes :

I) Extraction de *Polygala* avec de l'eau pour obtenir un extrait aqueux ;

II) Introduction de l'extrait aqueux provenant de l'étape I) dans une colonne de chromatographie en phase inversée, et élution de la colonne, successivement avec de l'eau et un solvant organique ; et

III) Filtration de l'éluat organique obtenu dans l'étape II) avec un tamis moléculaire pour obtenir un filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons et de préférence inférieure à 3 000 Daltons.

De préférence, ladite extraction de l'étape I) comprend la décoction d'un mélange de *Polygala* avec de l'eau, tout en chauffant au reflux pendant 0,5 à 10 heures, et la récupération, en tant que ledit extrait aqueux, d'une partie liquide à partir du mélange de décoction, par un moyen de séparation solide-liquide, et éventuellement la concentration de ladite partie liquide pour obtenir un concentré représentant ledit extrait aqueux ; et ledit solvant organique de l'étape II) est l'éthanol ou un mélange d'eau et d'éthanol. Plus particulièrement, ledit solvant organique de l'étape II) est un mélange d'eau et d'éthanol contenant 10 à 95 % en volume d'éthanol.

Une colonne appropriée de chromatographie en phase inversée, destinée à être utilisée dans le procédé de la présente invention, comprend (mais sans limitation) une colonne de chromatographie en phase inversée garnie d'une résine poreuse, par exemple Diaion HP-20 (Mitsubishi Co), Sephadex LH-20 (Pharmacia Co) et RP-18 (Nacalai tesque Co).

L'invention sera mieux comprise en regard de la description et des exemples ci-après donnés à titre illustratif et non limitatif.

#### Exemple 1

On fait cuire dans de l'eau de la racine entière sèche de *P.tenuifolia* Willd. à raison de 1 g de racine pour 10 ml d'eau, tout en chauffant au reflux pendant 1 heure. On obtient un extrait aqueux après filtration du mélange de cuisson sur un tamis ayant une ouverture de maille de 45  $\mu\text{m}$  (mesh n°350). L'extrait aqueux est concentré par évaporation sous vide, et le concentré obtenu est séché par lyophilisation pour donner un produit en poudre, qui porte la désignation W.

Exemple 2

On répète le mode opératoire de l'exemple 1, mais en remplaçant la racine entière sèche par le cortex sec de la racine. Le produit en poudre obtenu dans cet exemple porte la désignation C.

Exemple 3

L'extrait aqueux de l'exemple 1 est partagé avec un volume égale de butanol. La phase organique et la phase aqueuse obtenues subissent, après séparation, une concentration sous vide, et on les sèche par lyophilisation pour obtenir deux produits en poudre qui portent les désignations W-BP (le produit de partage organique) et W-BP-H<sub>2</sub>O (le produit de partage aqueux).

Exemple 4

On répète le mode opératoire de l'exemple 3, sauf que le butanol est remplacé par de l'acétate d'éthyle. Les produits en poudre obtenus dans cet exemple portent les désignations W-EP (produit de partage organique) et W-EP-H<sub>2</sub>O (produit de partage aqueux).

Exemple 5

L'extrait aqueux de l'exemple 2 est partagé avec un volume égale d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse obtenue est séparée du mélange partagé, et est partagée avec un volume égale d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse deux fois partagée est séparée du mélange et est partagée avec un volume égale d'acétate d'éthyle. La phase organique et la phase aqueuse provenant du mélange ayant subi le troisième partage sont d'abord séparées, puis concentrées sous vide et séchées par lyophilisation pour donner deux produits en poudre, qui portent les désignations C-3EP (produit de partage organique) et C-3EP-H<sub>2</sub>O (produit de partage aqueux).

Exemple 6

On concentre l'extrait aqueux de l'exemple 2 pour obtenir un extrait semi-fluide, et on le soumet à une

chromatographie en phase inversée à raison de 1 g de  
poudre sèche pour 20 à 120 g de résine. On injecte  
l'extrait concentré dans une colonne de chromatographie en  
phase inversée garnie d'une résine Diaion HP-20 ayant un  
5 diamètre de 500 à 800  $\mu\text{m}$ . On utilise successivement pour  
effectuer l'élution de l'eau et de l'éthanol à 95 %,   
chacun en un volume 3 fois supérieur à celui de la résine.  
L'éluat aqueux et l'éluat d'éthanol à 95 % sont recueillis  
séparément, concentrés sous vide et séchés par  
10 lyophilisation pour donner deux produits en poudre, qui  
portent les désignations respectives C-RC95-H<sub>2</sub>O (éluat  
aqueux) et C-RC95 (éluat d'éthanol à 95 %).

#### Exemple 7

On répète le mode opératoire de l'exemple 6, mais en  
15 remplaçant dans l'élution l'éthanol à 95 % par une  
solution aqueuse à 70% d'éthanol. Le produit en poudre  
obtenu à partir de l'éluat d'éthanol à 70 % porte la  
désignation C-RC70.

#### Exemple 8

20 On répète le mode opératoire de l'exemple 6, sauf que  
l'éthanol à 95 % est remplacé dans l'élution par une  
solution aqueuse à 50 % d'éthanol. Le produit en poudre  
obtenu à partir de l'éluat d'éthanol à 50 % porte la  
désignation C-RC50.

#### Exemple 9

25 L'éluat d'éthanol à 70 % de l'exemple 7 est concentré  
20 fois et filtré à l'aide d'un tamis moléculaire ayant un  
seuil de coupure de 3000 Daltons (acheté à Millipore Co.,  
numéro de code S1Y3) pour donner un rétentat et un perméat  
30 ayant une masse moléculaire inférieure à 3000 Daltons. Le  
perméat est concentré sous vide et séché par  
lyophilisation pour donner un produit en poudre, qui porte  
la désignation C-RC70-3000.

Exemple 10

On répète le mode opératoire de l'exemple 9, sauf que l'on utilise pour remplacer le tamis moléculaire S1Y3, un tamis moléculaire ayant un seuil de coupure de 1000 Daltons (acheté à Millipore Co., numéro de code S1Y1). Le produit en poudre ayant une masse moléculaire inférieure à 1000 Daltons et obtenu dans cette exemple porte la désignation C-RC70-1000.

Exemple 11

On répète le mode opératoire de l'exemple 9, sauf que l'on utilise pour remplacer le tamis moléculaire S1Y3, un tamis moléculaire ayant un seuil de coupure de 10 000 Daltons (acheté à Millipore Co., numéro de code S1Y10). Le produit en poudre ayant une masse moléculaire inférieure à 10 000 Daltons et obtenu dans cette exemple porte la désignation C-RC70-10 000.

Exemple 12

On répète le mode opératoire de l'exemple 9, sauf que l'on remplace le tamis moléculaire S1Y3 par un tamis moléculaire ayant un seuil de coupure de 30 000 Daltons (acheté à Millipore Co., numéro de code S1Y30). Le produit en poudre ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons et obtenu dans cette exemple porte la désignation C-RC70-30000.

Evaluation de l'activité anti-dépressive

L'activité anti-dépressive de l'extrait est évalué par le test à la tétrabénazine [Gyls J. et al., Annals NY Acad. Sci., 107 : 899, 1963 ; Maryanoff B.E. et al., J. Med. Chem., 27 : 1067, 1984 ; Katsuyama M. et al., Arch. Intern. Pharmacodyn. Thera. 283 : 61, 1986]. On administre par voie orale le solvant (eau distillée, 10 ml/kg) ou l'extrait à un groupe de trois souris mâles ou femelles dérivées d'une souche ICR, pesant  $22 \pm 2$  g, 60 minutes avant injection de méthane sulfonate de tétrabénazine

(TBZ; 75 mg/kg, IP). On enregistre la température corporelle avant administration du solvant ou de l'extrait, et 60, 90 et 120 minutes après injection intrapéritonéale (IP) de TBZ. L'inhibition de la réponse hypothermique induite par le TBZ est calculée comme suit :

$$\text{Inhibition(\%)} = \frac{[(\Delta \text{ du groupe solvant}) - (\Delta \text{ du groupe extrait})]}{\Delta \text{ du groupe solvant}} \times 100\%$$

où  $\Delta$  représente l'abaissement de la température corporelle.

Résultats des activités anti-dépressives des exemples 1 à 4, évaluées par l'hypothermie induite par le TBZ

Echantillons	Posologie <sup>a)</sup> (g/kg)	Inhibition (%) à 60-90-120 minutes -- <sup>b)</sup>
W	4	-- <sup>b)</sup>
W	2	85-68-84
W	1	55-68-82
W	0,5	50-54-62
W	0,25	18-14-28
W-BP	1	61-63-54
W-BP	0,5	82-70-70
W-BP-H <sub>2</sub> O	1	100-98-100
W-BP-H <sub>2</sub> O	0,5	100-76-65
W-BP-H <sub>2</sub> O	0,25	40-24-32
W-EP	1	0-0-0
W-EP-H <sub>2</sub> O	0,5	100-83-73
W-EP-H <sub>2</sub> O	0,25	28-32-27

<sup>a)</sup> posologie : grammes /kilogrammes du produit en poudre administré à la souris

<sup>b)</sup> une partie des souris sont mortes

Résultats des activités anti-dépressives des exemples 5 à 12, évaluées par l'hypothermie induite par le TBZ

Echantillons	Posologie <sup>a)</sup> (g/kg)	Inhibition (%) à 60-90-120 minutes -- <sup>b)</sup>
C	4	-- <sup>b)</sup>
C	2	79-86-99
C	1	100-82-81
C	0,5	24-40-23
C-3EP	4	9-21-16
C-3EP	1	0-0-0
C-3EP-H <sub>2</sub> O	4	100-91-93
C-3EP-H <sub>2</sub> O	1	100-84-97
C-3EP-H <sub>2</sub> O	0,5	77-52-54
C-3EP-H <sub>2</sub> O	0,25	26-23-29
C-3EP-H <sub>2</sub> O	0,1	14-13-37
C-RC95-H <sub>2</sub> O	4	46-60-59
C-RC95-H <sub>2</sub> O	2	0-5-21
C-RC95	4	-- <sup>b)</sup>
C-RC95	1	100-100-100
C-RC95	0,5	100-100-93
C-RC95	0,25	72-72-78
C-RC70	2	-- <sup>b)</sup>
C-RC70	0,5	100-100-96
C-RC50	4	100-100-95
C-RC50	1	53-47-46
C-RC50	0,5	33-16-29
C-RC50	0,25	16-0-0
C-RC70-3000	2	92-92-100
C-RC70-3000	1	100-100-91
C-RC70-3000	0,5	77-64-49
C-RC70-1000	1	100-94-83
C-RC70-1000	0,5	62-74-71
C-RC70-1000	0,25	37-33-47
C-RC70-10000	4	100-100-100
C-RC70-10000	1	76-77-65
C-RC70-10000	0,5	57-67-66
C-RC70-10000	0,25	18-27-28
C-RC70-30000	1	100-100-100
C-RC70-30000	0,5	100-100-81
C-RC70-30000	0,25	62-41-39

a) posologie : grammes /kilogrammes du produit en poudre administré à la souris

b) une partie des souris sont mortes

Revendications

1. Composition pharmaceutique anti-dépressive caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité thérapeutiquement efficace d'un principe actif, en mélange  
5 avec un excipient ou diluant pour le principe actif, acceptable d'un point de vue pharmaceutique, dans laquelle le principe actif est i) un produit d'extraction de *Polygala* par un solvant polaire, le solvant polaire étant l'eau ou un mélange d'eau et de méthanol ou d'éthanol ;  
10 ii) une fraction aqueuse résultant de l'extraction, par un solvant organique, du produit d'extraction par le solvant polaire ; iii) un éluat organique obtenu par introduction du produit d'extraction par le solvant polaire ou de la fraction aqueuse dans une colonne de chromatographie en  
15 phase inversée et élution de la colonne avec de l'eau et un solvant organique ; ou iv) un filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons, de l'éluat organique.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication  
20 1, caractérisée en ce que ledit *Polygala* est *P. tenuifolia* Willd., *P. sibirica* L., *P. sibirica* var. *megalopha* Franch., *P. japonica* Houtt., *P. hybrida* DC, *P. arillata* Buch.-Ham ex D. Don, *P. glomerata* Lour., *P. arvensis* Willd., *P. tatarinowii*, *P. fallax* Hemsl., *P. wattersii*  
25 Hance, *P. hongkongensis* var. *stenophylla*, ou *P. senega* L.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit *Polygala* est une racine, une tige, une feuille de *Polygala*, ou un mélange de celles-ci.

30 4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit *Polygala* est la racine *Polygala*.

35 5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit *Polygala* est un cortex de la racine de *Polygala*.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit produit d'extraction par un solvant polaire i) est préparé par décoction de *Polygala* avec ledit solvant polaire tout en chauffant au reflux pendant 0,5 à 10 heures, et récupération, en tant que produit d'extraction par un solvant polaire, par un moyen de séparation solide-liquide, d'une partie liquide à partir du mélange de décoction, et éventuellement concentration de ladite partie liquide pour obtenir un concentré représentant ledit produit d'extraction par solvant polaire.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que le solvant organique utilisé dans l'extraction est l'acétate d'éthyle ou le butanol.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'on utilise ledit produit d'extraction par un solvant polaire i) pour obtenir ledit éluat organique iii).

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'on utilise ladite fraction aqueuse ii) pour obtenir ledit éluat organique iii).

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit solvant organique utilisé dans l'extraction est l'acétate d'éthyle ou le butanol.

11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 8, 9 et 10, caractérisée en ce que ledit solvant organique utilisé dans ladite élution est l'éthanol ou un mélange d'eau et d'éthanol.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que ledit solvant organique utilisé dans ladite élution est un mélange d'eau et d'éthanol contenant 10 à 95 % en volume d'éthanol.

13. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 et 6, caractérisée en ce que ledit

principe actif est ledit produit d'extraction par un solvant polaire i).

5 14. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1, 6 et 7, caractérisée en ce que ledit principe actif est ladite fraction aqueuse ii).

15. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1, 6 et 8, caractérisée en ce que ledit principe actif est ledit éluat organique iii).

10 16. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que ledit principe actif est ledit éluat organique iii).

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que ledit principe actif est ledit éluat organique iii).

15 18. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1, 6 et 8, caractérisée en ce que ledit principe actif est ledit filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons iv).

20 19. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que ledit principe actif est ledit filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons iv).

25 20. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que ledit principe actif est ledit filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons iv).

30 21. Composition pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisée en ce que ledit principe actif est un filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 3000 Daltons, dans ledit filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons iv).

22. Composition pharmaceutique selon la revendication 19, caractérisée en ce que ledit principe actif est un filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 3 000

Daltons, dans ledit filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons iv).

23. Composition pharmaceutique selon la revendication 20, caractérisée en ce que ledit principe actif est un  
5 filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 3 000 Daltons, dans ledit filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons iv).

24. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle est préparée par un procédé comprenant les étapes  
10 suivantes : I) Extraction de *Polygala* avec de l'eau pour obtenir un extrait aqueux ; II) Introduction de l'extrait aqueux provenant de l'étape I) dans une colonne de chromatographie en phase inversée, et élution de la colonne, successivement avec de l'eau et un solvant  
15 organique ; et III) Filtration de l'éluat organique obtenu dans l'étape II) avec un tamis moléculaire pour obtenir un filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons.

25. Composition pharmaceutique selon la revendication 20  
20 24, caractérisée en ce que ladite filtration de l'étape III) donne un filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 3 000 Daltons.

26. Composition pharmaceutique selon la revendication 24, caractérisée en ce que ladite extraction de l'étape I)  
25 comprend la décoction de *Polygala* avec de l'eau, tout en chauffant au reflux pendant 0,5 à 10 heures, et la récupération, en tant qu'extrait aqueux, d'une partie liquide à partir du mélange de décoction, par un moyen de séparation solide-liquide, et éventuellement la  
30 concentration de ladite partie liquide pour obtenir un concentré en tant qu'extrait aqueux ; et ledit solvant organique de l'étape II) est l'éthanol ou un mélange d'eau et d'éthanol.

27. Composition pharmaceutique selon la revendication 35  
26, caractérisée en ce que ledit solvant organique de

l'étape II) est un mélange d'eau et d'éthanol contenant 10 à 95 % en volume d'éthanol.

28. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'il comprend les  
5 étapes suivantes :

I) Extraction de *Polygala* avec de l'eau pour obtenir un extrait aqueux ;

10 II) Introduction de l'extrait aqueux provenant de l'étape I) dans une colonne de chromatographie en phase inversée et élution de la colonne successivement avec de l'eau et un solvant organique ; et

15 III) Filtration de l'éluat organique obtenu dans l'étape II) avec un tamis moléculaire pour obtenir un filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 30 000 Daltons.

29. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que ladite filtration de l'étape III) donne un filtrat ayant une masse moléculaire inférieure à 3 000 Daltons.

20 30. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que ladite extraction de l'étape I) comprend la décoction de *Polygala* avec de l'eau tout en chauffant au reflux pendant 0,5 à 10 heures, et la récupération, en tant qu'extrait aqueux, d'une partie liquide à partir du mélange de décoction, par un moyen de séparation  
25 solide-liquide, et éventuellement la concentration de ladite partie liquide pour obtenir un concentré en tant que ledit extrait aqueux ; et ledit solvant organique de l'étape II) est l'éthanol ou un mélange d'eau et d'éthanol.

30 31. Procédé selon la revendication 30, caractérisé en ce que le solvant organique de l'étape II) est un mélange d'eau et d'éthanol contenant 10 à 95% en volume d'éthanol.