

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1001465A3

NUMERO DE DEPOT : 8800222

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 07 Novembre 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 25 Février 1988 à 15h25
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : THERABEL RESEARCH S A/NV
chaussée d'Alseberg, 1001 UCCLE(BELGIQUE)

représenté(e)(s) par : VOSSWINKEL Philippe, BUREAU GEVERS S.A., Rue de
Livourne 7 - 1050 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes
annuelles, pour : COMPOSITION ANTIASTHENIQUE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET SON
UTILISATION.

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité
de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 07 Novembre 1989
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L.
Directeur

**"Composition antiasthénique, son procédé
de préparation et son utilisation".**

La présente invention est relative à une composition antiasthénique, à son procédé de préparation et à son utilisation.

Comme on le sait, le ginseng est utilisé depuis des millénaires dans les médecines traditionnelles orientales (Chine, Inde, Corée, Japon,...). Mentionné pour la première fois en 1711 en France, il figure dans la 9ème édition de la Pharmacopée française de 1974. Comme il s'agit d'un produit composé, de composition non standardisée, souvent méconnu des praticiens occidentaux, son utilisation comme médicament n'est pas entrée dans les coutumes. Ceci explique le peu d'études cliniques effectuées sur le ginseng, malgré l'existence d'études fondamentales mettant en exergue une activité pharmacologique indéniable. Le ginseng (*Panax ginseng*) est en fait composé de saponides dont le panaxadiol et le panaxatriol, de ginsenosides A₁, B₁, B₂, C, Rb₁ et R_e, de vitamines B₁ et B₂, de phytostérol et d'essence volatile (panacène). Il a été démontré chez le rat que le ginseng a une action positive sur le métabolisme énergétique durant l'effort. L'effet se produit par une action sur le métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone et les lipides; durant l'effort, des taux de glycémie plus élevés et une diminution des taux d'acides gras libres ainsi que d'acides lactique et pyruvique ont été démontrés chez des animaux ayant préalablement reçu 2 mg/100 mg d'extrait de ginseng par voie intrapéritonéale. Ceci indique que le ginseng est capable d'altérer les mécanismes d'homéostasie énergétique durant l'effort prolongé, probablement en augmentant la capacité biochimique du muscle strié à oxyder les acides gras libres préférentiellement au glucose pour la production d'énergie cellulaire. En utilisant les fibroblastes diploïdes humains, Shia et al. (The effects of ginseng saponins on the growth and metabolism of human diploid fibroblasts, Gerontology 28; 121-124 (1982), ont démontré que dans les cellules

cultivées dans un milieu contenant du ginseng, l'activité de la phospho-
hexose isomérase et de la lactate hydrogénase est accrue comparati-
vement à des cellules témoins. Un des processus de vieillissement
cellulaire consiste en une capacité décrue de tolérer des conditions
5 d'anaérobiose. En augmentant l'activité de la lactate déshydrogénase,
le ginseng replace les organes vieillissants dans des conditions où
les mécanismes anaérobiques sont restitués, donc capables de soutenir
des contraintes prolongées. Ceci influence les organes vitaux en leur
permettant une utilisation d'énergie plus efficace mais sans néces-
sairement influencer la longévité. L'action du ginseng sur le stress
10 se traduit par une atténuation de la réaction d'alarme du sujet due
à un effet sur les surrénales, évitant à ces glandes une sécrétion
abusive de glucocorticoïdes et d'adrénaline. Les fonctions sexuelles
sont favorablement influencées d'une part par l'équilibre émotionnel
induit, par la suppression de la sensation de fatigue, tant physique
15 qu'intellectuelle, et d'autre part par une augmentation des taux
hormonaux.

Bien que sur le système nerveux, le ginseng ne
se comporte pas comme un psychoanaleptique mais plutôt comme
20 un régulateur de la stabilité et qu'il soit généralement bien toléré,
on a constaté, lorsqu'il était utilisé en grandes quantités, ce qui
est généralement nécessaire pour obtenir les effets avantageux précités,
notamment chez les personnes âgées, des cas fréquents de nervosité,
d'insomnie, d'hypertension, de diarrhée matinale et d'éruption cutanée.
25 Des cas d'effet comparable à l'oestradiol ont été mentionnés chez
des femmes ménopausées, l'utilisation prolongée de fortes doses étant
par conséquent à déconseiller en période post-ménopausale. D'autres
effets secondaires ont également été signalés dans des cas isolés.

Le N-acétylasparaginate d'arginine se présente
30 comme une combinaison de deux acides aminés. L'administration
de cette substance apporte évidemment un surplus d'acides aminés
au métabolisme intermédiaire. Un certain nombre de caractéristiques
favorables ont en outre été attribuées à l'arginine. C'est ainsi qu'il
a été démontré chez le rat que l'arginine possède un effet stimulant
35 sur les réactions métaboliques, hormonales et immunologiques.

L'administration d'arginine influence en outre positivement la guérison de plaies et la fonction immunologique post-traumatique. Un des effets sur le métabolisme intermédiaire consiste à activer des voies de métabolisation alternatives pour l'excrétion de l'azote résiduel.

5 Dans le domaine de la fonction reproductrice, l'arginine s'est montrée un adjuvant fort apprécié dans le traitement des oligospermies et des oligoasthénospermies. Bien que le N-acétylasparaginate d'arginine soit utilisé actuellement comme antiasthénique et pour l'apport d'acides aminés, il présente l'inconvénient majeur, comme dans le cas du ginseng,

10 de devoir être utilisé en grosses quantités et pendant des périodes de temps prolongées notamment chez les personnes âgées, avant d'agir comme stimulant métabolique et de la spermatogénèse.

Il apparaît donc que, pris isolément, le ginseng et le N-acétylasparaginate d'arginine ne présentent qu'un intérêt thérapeutique mitigé, principalement chez les personnes âgées.

15

Hors, on a découvert d'une façon surprenante et imprévisible, suivant la présente invention, que l'activité antiasthénique du ginseng ou du N-acétylasparaginate d'arginine est très notablement augmentée, si l'on associe ces deux substances, et qu'en outre l'utilisation concomitante de ces deux substances ne peut être que bénéfique

20 dans toutes les formes d'asthénie, c'est-à-dire physique, mentale ou sexuelle, le ginseng opérant plutôt comme régulateur du système nerveux central et le N-acétylasparaginate d'arginine comme stimulant métabolique et de la spermatogénèse.

La composition antiasthénique, suivant l'invention, comprend, à cet effet, comme ingrédient actif, un mélange de ginseng (Panax ginseng) et de N-acétylasparaginate d'arginine, en association avec un excipient pharmacologiquement acceptable.

25

Avantageusement, le rapport en poids du ginseng par rapport au N-acétylasparaginate d'arginine est de l'ordre de 1/1.

30

Suivant une forme particulièrement avantageuse de l'invention, le ginseng est sous forme de poudre.

Suivant une autre forme de réalisation particulièrement avantageuse de l'invention, la proportion pondérale de l'excipient par rapport à l'ingrédient actif est de l'ordre de 10 à 15 %.

35

L'invention se rapporte également à la préparation de cette composition antiasthénique ainsi qu'à son utilisation.

5 Comme on vient de le mentionner précédemment, la composition antiasthénique de la présente invention est constituée d'un mélange de ginseng et de N-acétylasparaginate d'arginine, ainsi que d'un excipient pharmacologiquement acceptable, tel que, par exemple, une ou plusieurs substances choisies dans le groupe comprenant la polyvinylpyrrolidone, la cellulose microcristalline et le stéarate de magnésium.

10 La composition antiasthénique de l'invention se présente avantageusement sous la forme de dose unitaire ou posologique contenant, comme ingrédients actifs essentiels, du ginseng et du N-acétylasparaginate d'arginine dans un rapport pondéral d'environ 1/1 et, comme excipient, un mélange de polyvinylpyrrolidone, de cellulose
15 microcristalline et de stéarate de magnésium, la proportion pondérale de l'excipient par rapport aux ingrédients actifs étant de l'ordre de 10 à 15 %. Comme on l'a déjà précisé précédemment, le ginseng est de préférence sous la forme de poudre mais il peut également être sous la forme d'extrait, l'extraction du ginseng rendant toutefois
20 celui-ci moins avantageux du point de vue économique. L'arginine renfermant plusieurs centres asymétriques peut donc exister sous les formes isomères optiquement actives. Il est bien entendu que l'invention couvre les deux formes épimères, telles que les formes lévogyre et dextrogyre, ainsi que leur mélange D, L.

25 Les expressions "dose unitaire" et "dose posologique" telles qu'elles sont utilisées dans le présent mémoire, désignent une dose physiquement déterminée contenant une quantité déterminée de constituants actifs, cette quantité étant telle qu'une ou plusieurs doses sont nécessaires pour obtenir un effet avantageux.

30 D'une façon générale, la composition antiasthénique suivant l'invention se présente sous une forme posologique unitaire, telle que comprimé ou gélule, dont la dose en substances actives a été préétablie de sorte que l'administration de la dose journalière de ces substances pourra se faire d'une façon très simple.

35 Avantageusement, cette dose est généralement de l'ordre de 2 g par jour.

Ladite composition est généralement administrée à raison de quatre doses journalières, c'est-à-dire qu'un comprimé ou une gélule contiendra environ 250 mg de ginseng et environ 250 mg de N-acétylasparaginate d'arginine. Comme excipients, on pourrait
 5 évidemment faire usage d'autres excipients pharmacologiquement acceptables généralement connus que ceux susmentionnés.

L'avantage des compositions ou formes posologiques unitaires de l'invention, telles que comprimés, gélules, du point de vue médical consiste donc dans la possibilité de réduire fortement
 10 les doses de produit actif au bénéfice de la santé du patient.

On donne ci-après un exemple non limitatif de formulation galénique pouvant être utilisée suivant l'invention à titre de composition antiasthénique destinée à l'administration par voie orale.

Exemple

15	N-acétylasparaginate de L-arginine	250 mg
	Poudre de ginseng	250 mg
	Kollidon 30 (polyvinylpyrrolidone)	25 mg
	Emcocel (cellulose microcristalline)	25 mg
	Stéarate de magnésium	2,5 mg

20 Le N-acétylasparaginate de L-arginine et la poudre de ginseng sont tamisés sur un tamis de 500 μ m, le stéarate de magnésium sur un tamis de 150 μ m et l'Emcocel est employé tel quel. Les deux principes actifs (N-acétylasparaginate de L-arginine et poudre de ginseng) sont introduits dans un mélangeur planétaire et mélangés
 25 pendant 10 minutes à 70 tours par minute. On granule ensuite le mélange à l'aide d'une solution méthanolique de Kollidon 30, la granulation étant effectuée dans le même mélangeur planétaire. On fait ensuite passer le granulé sur un tamis oscillant (750 μ m) et on le sèche à 30°C. Au granulé séché, on ajoute l'Emcocel, on mélange
 30 pendant 5 minutes à 70 tours par minute, on ajoute enfin le stéarate de magnésium et on mélange pendant 2 minutes à 50 tours par minute. Le mélange final des poudres est comprimé sur une presse rotative équipée de poinçons de 13 mm de diamètre, pour l'obtention de comprimés répondant à la formule unitaire précitée.

Il est bien entendu que la présente invention n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisation décrites et que bien des modifications peuvent être envisagées sans sortir du cadre du présent brevet.

5

10

15

20

25

30

35

REVENDECATIONS

1. Composition antiasthénique, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme ingrédient actif, un mélange de ginseng et de N-acétylasparaginate d'arginine, en association avec un excipient pharmacologiquement acceptable.
5
2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le rapport en poids du ginseng par rapport au N-acétylasparaginate d'arginine est de l'ordre de 1/1.
3. Composition suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le ginseng est sous forme de poudre.
10
4. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'arginine du N-acétylasparaginate d'arginine est de l'arginine lévogyre, de l'arginine dextrogyre ou un mélange de ces arginines.
15
5. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la proportion pondérale de l'excipient par rapport à l'ingrédient actif est de l'ordre de 10 à 15 %.
20
6. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme excipient, une ou plusieurs substances choisies dans le groupe comprenant la polyvinylpyrrolidone, la cellulose microcristalline et le stéarate de magnésium.
25
7. Composition suivant la revendication 6, caractérisée en ce que l'excipient précité est un mélange de polyvinylpyrrolidone, de cellulose microcristalline et de stéarate de magnésium.
8. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une dose unitaire ou posologique à usage oral.
30
9. Composition suivant la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimés ou de gélules.
10. Composition suivant la revendication 9, caractérisée en ce qu'un comprimé ou une gélule comprend environ 250 mg de poudre de ginseng et environ 250 mg de N-acétylasparaginate de L-arginine.
35

11. Composition suivant l'une ou l'autre des revendications 9 et 10, caractérisée en ce qu'un comprimé contient, comme excipient, environ 25 mg de polyvinylpyrrolidone, environ 25 mg de cellulose microcristalline et environ 2,5 mg de stéarate de magnésium.

5 12. Procédé de préparation de la composition anti-asthénique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'on mélange le ginseng et le N-acétylasparaginate d'arginine avec l'excipient pharmacologiquement acceptable et en
10 ce qu'on donne au mélange une forme appropriée à son administration par voie orale, telle que celle de comprimés ou de gélules, la dose unitaire en chacun de ces constituants actifs de ladite composition étant de l'ordre de 250 mg.

13. Utilisation de la composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la préparation d'un médicament pour le traitement de l'asthénie.
15

20

25

30

35

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Rapport de recherche de type international
établi en vertu de l'article 21 § 9
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE		RÉFÉRENCE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE 4.OPRI/V.E./119	
Demande nationale belge n° 08800222		Date du dépôt 25 février 1988	
		Date de priorité revendiquée	
Déposant (nom) THERABEL RESEARCH SA/NV			
Date de requête de la recherche de type international 28 avril 1988		Numéro attribué par l'administration chargée de la recherche internationale. SN 11301 BE	
I, CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE(en cas de plusieurs symboles de la classification , les indiquer tous)			
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB Int.Cl. ⁴ A 61 K 35/78; // (A 61 K 35/78, 31:195)			
II, DOMAINES RECHERCHES			
Documentation minimale consultée			
Système de classification		Symboles de la classification	
Int.Cl. ⁴		A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents font partie des domaines consultés			
III, ☐ IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)			
IV, ☐ ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION ET/OU CONSTATATION RELATIVE A L'ÉTENDUE DE LA RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)			

III, OBSERVATIONS LORSQU'IL A ETE ESTIME QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE

Le présent rapport de recherche de type international n'a pas été établi pour certaines revendications pour les raisons suivantes :

1. Revendications numéros....., parce qu'elles se rapportent à un objet de la demande pour lequel cette administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche :

2. Revendications numéros....., parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande nationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites au point de rendre impossible l'exécution d'une recherche de type international significative :

IV, ABSENCE D'UNITE DE L'INVENTION ET/OU CONSTATATION RELATIVE A L'ETENDUE DE LA RECHERCHE

[] ABSENCE D'UNITE D'INVENTION

La présente demande ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir

1. Revendications :
2. Revendications :
3. Revendications :
4. Revendications :

Le présent rapport de recherche a été établi de façon complète pour les parties de la demande qui se rapportent à l'invention ou pluralité d'inventions mentionnée dans les revendications à

[] ETENDUE DE LA RECHERCHE

Compte tenu des documents considérés comme pertinents, le présent rapport de recherche a été établi de façon complète pour les parties de la demande qui se rapportent à l'invention ou pluralité d'inventions mentionnée en premier lieu dans les revendications, à savoir les revendications à
Les éléments figurant dans les

1. Revendications :
2. Revendications :
3. Revendications :
4. Revendications :

n'ont été pris en considération que dans le cadre de la recherche relative aux caractéristiques de l'invention ou de la pluralité d'inventions mentionnée en premier lieu dans les revendications.

V. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Citation du document, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
A	Unlisted Drugs, vol. 33, no. 8, août 1981, (Chatham, New Jersey, US) voir page 132m "Reteca"	1-13
	--	
A	Unlisted Drugs, vol. 25, no. 2, février 1973 (Chatham, New Jersey, US) voir page 17f "Ge.H4"	1-13
	--	
A	Dictionnaire Vidal, 1984, 60° edition, OVP (Paris, FR) voir page 593 "Ginseng Arik" page 7 "Acdril"	1-13

* 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 postérieur à la date de priorité revendiquée T: document ultérieur 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 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 la même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier G: document qui fait partie de la même famille de brevets		
VI. CERTIFICATION		
Date d'achèvement effectif de la recherche de type international		Date d'expédition du rapport de recherche de type international
25 octobre 1988		
Administration chargée de la recherche internationale		Signature d'un fonctionnaire autorisé
		M. VAN MOL 