



N° 888.982

Classif. Internat. :

C 07 D / A 61 K

Mis en lecture le :

16 -09- 1981

Le Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;*

*Vu le procès-verbal dressé le 26 mai 1981 à 15 h. 45*

*au Service de la Propriété industrielle;*

## ARRÊTE :

**Article 1.** — *Il est délivré à la Sté dite : FABRICA ESPANOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. (FAES) Lejona - Lamiaco (Vizcaya) (Espagne),*

*repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,*

*un brevet d'invention pour : Ethers hydrosolubles d'hydroxyflavones leur préparation et leur utilisation,*

**Article 2.** — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

*Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 15 juin 19 81

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

888982

DB.74.521

M E M O I R E      D E S C R I P T I F

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au nom de :

FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A.(FAES)

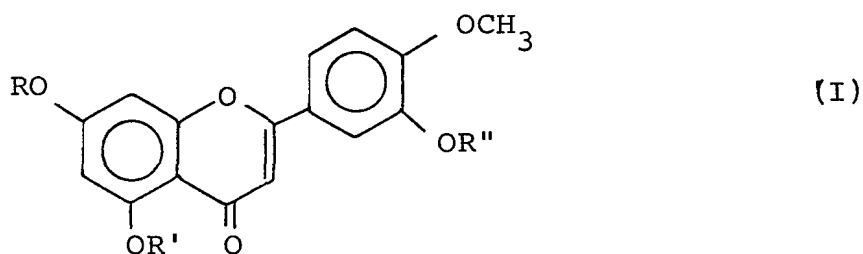
pour :

"Ethers hydrosolubles d'hydroxyflavones, leur préparation et leur utilisation"

-----



La présente invention est relative à de nouveaux composés pour le traitement des affections résultant de la fragilité et de la perméabilité des capillaires sanguins, ces composés étant doués d'une activité sélective sur la veinomotricité. Ce sont des éthers hydrosolubles d'hydroxyflavones, dont ceux correspondant à la 5,7,3'-trihydroxy-4'-méthoxyflavone, et leurs 7-ramnoglucosides montrent la plus grande activité pharmacologique. Ces composés répondent à la formule générale :



dans laquelle R représente de l'hydrogène ou un radical ramnoglucosyle ou alkyle substitué, et R' et R'' représentent de l'hydrogène ou un radical alkyle substitué. Le radical alkyle substitué montrant dans les composés la plus grande activité pharmacologique est le radical 2-hydroxyéthyle, qui peut être situé aux trois positions mentionnées dans la formule ou seulement dans une ou deux de celles-ci.

La préparation de ces composés est décrite dans le brevet français numéro 78.24069, basé sur le brevet espagnol N° 469.101.

Pour évaluer l'activité pharmacologique de ces éthers hydrosolubles d'hydroxyflavones, on a employé les techniques décrites ci-après, en utilisant comme composés de référence dans la plupart des cas, la rutine et la diosmine, dont l'activité sur la fragilité et la perméabilité des capillaires sanguins est largement connue, ces composés figurant comme principe actif dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques.

L'action sur la fragilité capillaire des composés de la présente invention a été évaluée en suivant la technique de Charlier et collaborateurs (Archiv. Int. Physiol. Biochim. 71 (1), 1-45 (1.963)), en se servant de rats de Sprague-Dawley, soumis à une diète affaiblissante pendant 30 jours. On mesure la résistance capillaire au niveau de la région lombaire, en appliquant sur la peau, préalablement épilée, une ventouse de verre de 5,8 mm. de diamètre. On détermine la valeur de la dépression, mesurée en centimètres de mercure, qui est requise pour qu'apparaissent trois à quatre pétéchies durables dans la zone d'application de la ventouse. Les mesures sont prises cinq fois : une immédiatement avant l'administration du produit à essayer et les quatre autres 2, 4, 6 et 24 heures après ladite administration. L'élévation de la résistance capillaire est exprimée par la formule  $S = 2A + 2B + C$ , A-B et C étant les différences entre la dépression nécessaire après 2, 4 et 6 heures, pour produire les pétéchies et celle déterminée avant d'administrer le produit à essayer. La lecture effectuée 24 heures après sert de référence par rapport à la résistance capillaire au début de l'essai. La voie d'administration pour les composés étudiés ainsi que pour ceux de référence (rutine et diosmine) est la voie intrapéritonéale, à des doses comprises entre 50 et 400 mg/Kg., en utilisant trois niveaux de dosage pour chacun d'entre eux. Tous les produits essayés présentent un effet de diminution de la fragilité capillaire, une corrélation dose-effet étant observée, cet effet étant égal ou plus grand que celui de la diosmine et, par conséquent, plus grand que celui de la routine.

Afin d'étudier l'absorption dermique in vivo, on a mis



au point une technique consistant en une modification de la précédente. Chez des rats soumis à une diète affaiblissante pendant 45 jours, on applique dans la région lombaire, dépilée au préalable, une crème contenant l'éther hydrosoluble d'hydroxyflavone correspondant à 2% pendant 12 jours, deux fois par jour. La résistance capillaire est déterminée par la méthode à la ventouse susmentionnée, avant et après le traitement, et on la compare avec la valeur trouvée chez des rats non soumis à une diète affaiblissante. On a constaté dans tous les cas, une augmentation de la résistance capillaire, les valeurs trouvées chez les animaux traités avec des crèmes contenant les dérivés 2-hydroxyéthylés de la 5,7,3'-trihydroxy-4'-méthoxyflavone et leurs 7-ramnoglucosides étant identiques à celles qu'ils présentent lorsqu'ils reçoivent une diète équilibrée.

L'action a été étudiée sur la perméabilité capillaire chez des lapins mâles de race néo-zélandaise, selon la technique d'Ambroso et De Eds (J. Pharm. Exp. Ther. 90, 359 (1.947) en administrant les médicaments par voies orale, intraveineuse et intrapéritonéale. Dans cette méthode, on mesure le temps d'apparition du colorant bleu Tripan (administré i.v. sous forme de dissolution aqueuse à 1%) dans des zones de l'abdomen épilé du lapin où l'on a appliqué un agent irritant comme le chloroforme. Chaque animal étant son propre témoin, on mesure également ledit temps avant l'administration du produit à essayer. Les résultats sont exprimés en pourcentages d'augmentation de la durée d'apparition du colorant aux points d'application de l'agent irritant avant et après l'administration du produit. Tous les composés essayés ont montré une activité, étant pour la voie intraveineuse maximum dans

les deux premières heures après l'administration; pour la voie orale l'activité maximale se situe aux 2ème et 6ème heures, et la voie intrapéritonéale présente des temps intermédiaires entre les temps de ces deux autres voies d'administration.

Les effets pharmacologiques décrits permettent l'emploi des éthers hydrosolubles d'hydroxyflavones de l'invention dans le traitement de nombreuses maladies et syndromes provoqués par une augmentation de la fragilité vasculaire, tout comme par un excès de perméabilité des capillaires sanguins. On peut citer comme exemples de troubles veineux et d'insuffisance veineuse susceptibles d'être traités par ces composés, les processus variqueux et hémorroïdaux, ainsi que divers purpuras et les diathèses hémorragiques, rétinopathies et artériolites dans l'hypertension et le diabète, les ulcères gastro-duodénaux, les colites ulcéreuses, les métrorragies, etc.

Les composés peuvent être administrés par voie orale, parentérale, topique ou rectale, avec les excipients appropriés, seuls ou associés à d'autres médicaments d'activité synergique ou complémentaire.

Leurs caractéristiques physico-chimiques permettent de les présenter dans toutes les formes pharmaceutiques acceptables pour les voies d'administration citées.

A titre d'exemples, qui ne doivent en aucun cas être considérés comme limitatifs, on décrit ci-après, suivant l'invention, quelques présentations pharmaceutiques des éthers hydrosolubles.

EXEMPLE 1 - CAPSULES

Composition par capsule :

- 3'-( $\beta$ -hydroxyéthoxy)-5,7-dihydroxy-4'-méthoxy-flavone  
7-ramnoglucoside ..... 100 mg
- 5,3'-di ( $\beta$ -hydroxyéthoxy)-7-hydroxy-4'-méthoxy-flavone  
7-ramnoglucoside ..... 50 mg
- Stéarate de magnésium ..... 3 mg

EXEMPLE 2 - COMPRIMES

Composition par comprimé :

- 5,7,3'-tri ( $\beta$ -hydroxyéthoxy)-4'-méthoxy-flavone ..... 300 mg
- Cellulose microcristalline ..... 40 mg
- Stéarate de magnésium ..... 10 mg

EXEMPLE 3 - CREME

Composition pour 100 grammes :

- 3'-( $\beta$ -hydroxyéthoxy)-5,7-dihydroxy-4'-méthoxy-flavone  
7-ramnoglucoside ..... 2 g
- Baume du Pérou ..... 3 g
- Menthol ..... 2 g
- Alcool cétylique ..... 10 g
- p-Hydroxybenzoate de méthyle ..... 0,05 g
- Excipient gras autoémulsionnable ..... 25 g
- Eau distillée, quantité suffisante.

EXEMPLE 4 - SUBSTANCE INJECTABLE

- Fiole lyophilisée contenant :

- 7-( $\beta$ -hydroxyéthoxy)-5,3'-dihydroxy-4'-méthoxy-flavone. 100 mg

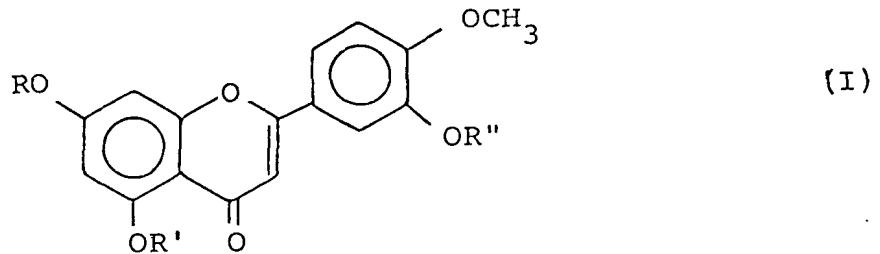
Ampoule contenant :

- Eau bidistillée apyrogène ..... 3 ml

6

# REVENDECATIONS

1. Ether d'hydroxyflavone hydrosoluble, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



dans laquelle R représente de l'hydrogène ou un radical  $-CH_2CH_2OH$  ou 6-O- $\alpha$ -L-ramnosyl-D-glucosyle, R' représente de l'hydrogène ou un radical  $-CH_2CH_2OH$ , et R'' représente de l'hydrogène ou un radical  $-CH_2CH_2OH$ .

2. Composition pharmaceutique pour le traitement de diverses affections résultant de la fragilité et de la perméabilité vasculaires, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un des composés répondant à la formule I, dans laquelle R', R'' et R''' ont la signification précédente et un excipient approprié et éventuellement d'autres agents thérapeutiques ayant des effets similaires ou différents.

3. Méthode d'utilisation des éthers d'hydroxyflavone suivant la revendication 1 ou de la composition suivant la revendication 2, pour le traitement de diverses affections résultant de la fragilité et de la perméabilité vasculaires, caractérisée en ce que l'on administre les éthers d'hydroxyflavone, par voie orale, rectale, parentérale ou topique, à des doses comprises entre 50 à 300 mg, à raison de 3 à 8 doses par jour.

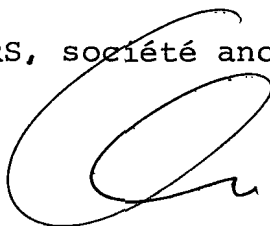
000000

4. Ethers d'hydroxyflavone hydrosolubles, leur préparation et leur utilisation, tels que décrits ci-dessus, notamment dans les exemples donnés.

Bruxelles, le 26 mai 1981

P. Pon de FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS,  
S.A. (FAES)

P. Pon du Bureau GEVERS, société anonyme

A large, stylized handwritten signature, possibly reading 'P. Pon', is written over the text of the third line.