

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 926 465**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **08 00245**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 36/00 (2006.01), A 61 P 31/12**

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 17.01.08.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 24.07.09 Bulletin 09/30.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *COMMUN ALIX ROLAND — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : *COMMUN ALIX ROLAND.*

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 **COMPOSITION ANTI-VIRALE NOTAMMENT LE SIDA.**

⑤7 Une composition comprenant de la cendre de coeur
de bananier, du stigmaté de maïs, du manioc, un aloès, de
la calebasse, du citron, du mombin, de la salsepareille, de
la raquette, de l'eau acétique de l'écorce de mapou ou de
baobab, de la racine de vétiver et un fruit à pain dans un vi-
naigre à des propriétés antivirales utiles pour lutter contre le
sida, guérir et soulager la prostate et le kyste.

FR 2 926 465 - A1



COMPOSITION ANTIVIRALE ET RETROVIRALE NOTAMMENT LE SIDA

L'invention a pour objet des compositions possédant notamment des propriétés antivirales, et en particulier antirétrovirales.

La lutte contre les maladies provoquées par les rétrovirus mobilise de nombreuses équipes de chercheurs de par le monde. En particulier, des efforts
5 considérables sont déployés pour lutter contre l'épidémie du SIDA (Syndrome d'Immunodéficience acquise). On sait que l'agent responsable du SIDA est un rétrovirus, appelé VIH, pour Virus de l'Immunodéficience Humaine, ou le plus communément HIV, selon la désignation abrégée en anglais.

Les médicaments antiviraux les plus utilisés sont des dérivés de nucléosides,
10 dont la zidovudine, ou AZT, qui fut le premier antiviral disponible. Depuis l'émergence de mutants résistants a conduit à rechercher de nouveaux traitements.

Les travaux réalisés par l'inventeur sur un mélange de produits d'origine naturelle l'ont amené à mettre au point des compositions de grande efficacité pour inactiver le pouvoir infectieux de HIV. L'invention a pour but de fournir de nouvelles

15 compositions antirétrovirales capables.

Elle vise également un procédé d'obtention de telles compositions.

Les compositions selon l'invention sont caractérisées en ce qu'elles sont élaborées à partir d'extraits de noix de coco, de solution de sels minéraux, d'extraits
20 de cactacée, de liliacée, d'anacardiacee et d'euphorbiacée, de graminée, de musacée, de passiflorée, de rutacée, d'artocarpée, de bombacée et de poux de bois.

La noix de coco est le fruit du cocotier. Conformément à l'invention, on utilise avantageusement la chair blanche rapée.

Les cactacées convenant particulièrement pour la mise en œuvre de
25 l'invention comprennent l'opuntia.

On rappelle que l'opuntia est le nom générique de la raquette, du nopal, du figuier de barbarie et autres espèces originaires de l'Amérique tropicale. On utilise plus spécialement les fruits de la raquette verte.

Des liliacées appropriées dans le cadre de l'invention comprennent la
30 zalsepareille, et l'aloès. On utilise avec avantage la racine de zalsepareille et la crème d'aloès.

Comme anacardiacee, on a plus particulièrement recours au mombin, et notamment à l'écorce de mombin.

Les euphorbiacées particulièrement préférées sont constituées par le ricin et le
35 manioc doux. Les graines de ricin, notamment à l'état grillé et sous forme de poudre, sont plus spécialement utilisées pour l'invention. Le manioc est utilisé sous forme râpée dans le cadre de l'invention.

Des graminées appropriées dans le cadre de l'invention comprennent le maïs et le vétiver. On utilise avec avantage les stigmates du maïs (chevelures de maïs) et
40 les racines de vétiver.

Comme musacée, on a plus particulièrement recours aux racines de bananier pourri

Une passiflorée particulièrement préférée est constituée par la calebasse marron.

Des rutacées convenant particulièrement pour la mise en œuvre de l'invention comprennent le citron.

Des artocarpées appropriés dans le cadre de l'invention comprennent l'arbre à pain. On utilise avec avantage le fruit de l'arbre à pain.

5 Comme bombacée, on a plus particulièrement recours au mapou ou racine de baobal.

Les poux de bois sont également utilisés dans le cadre de l'invention. On utilise avantageusement les poux de bois vivants dans leur nid.

35 40 Des composition préférées sont élaborées à partir de noix de coco rapée, d'eau de mer, de fruits de raquette verte, de racines de salsepareille, d'écorce de mombin, de poudre de graines de ricin grillées, d'aloès, de maïs, de racine de vétiver, de cœur de bananier pourri et séché, de poux de bois, de callabasse marron, de citron, de fruit à pain, du mapou ou baobal, de manioc doux rapée.

15 On utilise avantageusement ces différents ingrédients selon les proportions suivantes :

- poudre de noix de coco (de préférence, chair blanche rapée) : équivalent d'environ 10 noix de coco

20 - solution de sels minéraux (notamment sodium, potassium, magnésium, calcium, phosphates, chlorures, sulfates, carbonates et bicarbonates), par exemple eau de mer : 3 à 5 litres, en particulier 4 litres

- raquette, notamment fruits de raquette verte râpés : 10 à 20 fruits correspondant à 1 ou 2 Kg

- racine de salsepareille : 500g à 1Kg, notamment 75 g environ

- écorce de mombin : de 500 g à 1,5Kg en particulier 1Kg

25 - graines de ricin grillées et moulues : de 500 g à 1,5Kg, notamment 1Kg environ

- de 100 à 300 g de centre de cœur de bananier pourri, et de préférence 200g

- 10 à 30 g de stigmatate de maïs ou la valeur de 2 maïs

- de 300 à 700 g de manioc doux rapée

30 L'aloès peut peser de 75 à 125g, et notamment 100g. On utilise une cuillerée à soupe de calebasse. On utilise un citron, de préférence coupé en au moins trois morceaux. On utilise de 15 à 35 centigrammes d'écorce de mapou ou de baobal, et de préférence environ 25 centigrammes. On utilise de la racine de vétiver à raison de 10 à 30 g centigrammes, et de préférence à raison de 20 g. Le fruit de l'arbre à pain à peine à maturité représente une quantité dans la composition de 10 à 30g. On utilise 1 à 2 l d'eau lustrale, notamment 1,5l ; obtenue de la manière suivante : prendre les poux de bois vivants dans leur nid, brûler le nid avec les poux ; la cendre obtenue est disposée sur un linge et passée à l'eau de pluie ; le liquide ainsi obtenu est l'eau lustrale. On utilise 400 à 600 ml de vinaigre en tant qu'acide acétique, notamment 500ml

40 L'invention a pour but de guérir le SIDA et de guérir et soulager la prostate et le kyste. Lorsque l'on souhaite obtenir un effet virucide, on utilise 4 à 5 l de vinaigre.

45 Les compositions de l'invention sont telles qu'obtenues en laissant macérer de la noix de coco en poudre avec du vinaigre pendant environ 24h, en ajoutant au filtrat du mélange de macération les divers ingrédients énumérés ci-dessus, avantageusement selon les proportions indiquées, en portant le mélange obtenu à ébullition pendant au moins 1h et en récupérant le filtrat. La solution est soumise ensuite à un protocole classique d'extraction de composé actif.

L'invention vise également un procédé d'obtention des compositions définies ci-dessus, caractérisé par les étapes précédemment rapportées.

Il a été procédé à :

- 5
- 1) Une délipidation éventuelle à pH neutre par du pentane qui a conduit, après évaporation du solvant, à une première fraction baptisée F1, puis par du chlorure de méthylène pour donner la fraction F2 après évaporation sous pression réduite.
 - 10 2) La solution est ensuite basifiée à pH 9 par ajout d'ammoniac et est extraite de l'acétate d'éthyle puis du chlorure de méthylène qui, après élimination du solvant, donne la fraction F7.

Le tableau ci-dessous donne les différentes masses de substrats obtenues dans ces conditions.

Volume de solution : 2000 ml

Masse de solution : 2034,8g

15 Aspect : orange clair

pH : 4-5

Manipulation	pH	Masse extraite
Délipidation Extraction pentane	Initial	140 mg
Délipidation Extraction CH ₂ CL ₂	Initial	105 mg
Acétate d'éthyle	Basique	69 mg sur 0,5 l
Dichlorométhane	Basique	26 mg sur 0,5 l

Compte tenu de l'identité des spectres IR et des chromatogrammes HPLC (ci-joints), les fractions extraites avec le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle sont réunies. La fraction initiale extraite au pentane présente des caractéristiques différentes.

20 Ces deux fractions sont purifiées par HPLC sur colonne C18 semi-séparative. On obtient ainsi :

- 66 mg de la fraction extraite au dichlorométhane et à l'acétate d'éthyle,
- 73 mg de la fraction extraite au pentane

Après analyse chimique complète par les techniques IR, UV et RMN (proton et carbone)

- 73 mg de la fraction extraite au pentane F2
- 53 mg de la fraction extraite au dichlorométhane et à l'acétate d'éthyle F7

Les deux fractions F2 et F7 ont été solubilisées dans 200 µl de diméthylsulfoxyde

30 ○ Inactivation du virus

La suspension de particules virales A dans le milieu de culture RPMI 1640 (HIV-1 III B, activité transcriptase inverse $3,8 \times 10^6$ cpm/ml) est incubée avec F2 et F7 pendant 20 min à 4°C, puis 1 heure à température ambiante, enfin 2 heures à 37°C. En fin d'incubation, le mélange est dilué au 1/10^{ème}, 1/20, 1/40, 1/100, 1/200 dans le milieu de culture RPMI 1640 plus 10% de sérum de veau foetal (SVF), chauffé au préalable durant 30 min à 56°C.

40

- o Infection

Des culots de 5×10^5 cellules MT4 (cellules humaines d'origine lymphoïde transformées par HTLV-1) sont remis en suspension dans 250 μ l des différentes dilutions du mélange virus-composition.

- 5 Après 1 heure d'adsorption à température ambiante, avec remise en suspension des cellules toutes les 15 min, le virus non adsorbé est éliminé par centrifugation des cellules. Celles-ci sont lavées deux fois avec du RPMI, puis remises en suspension dans le milieu RPMI 10% SVF, à la concentration de 2×10^5 /ml. Les cellules infectées sont mises en culture dans des plaques de microtitration (Costar 96 godets) à raison de 200 μ l/godet.

Toutes les cultures sont faites au moins en double. Les cultures sont diluées avec un volume identique de milieu après 5 jours et 8 jours d'infection.

Une série de cultures témoins sont infectées en parallèle avec la suspension de virus A mélangée (VV) avec du milieu RPMI. Les incubations et les dilutions sont réalisées strictement dans les mêmes conditions que pour le virus traité avec la composition.

On évalue la production de HIV après infection de cellules MP4 avec du virus préincubé avec la composition.

Les fractions F2 et F7 inhibent la réplication du VIH-1 dans les cellules MT-4.

- 20 Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'au moins une composition telle que définie ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutique inerte.

Ces compositions sont particulièrement appropriées pour la prévention et le traitement du SIDA, le cas échéant en combinaison avec d'autres médicaments.

- 25 Ces compositions sont administrées de préférence par voie injectable sous forme de solutions ou de suspensions injectables isotoniques vis-à-vis du plasma sanguin.

L'étude des propriétés des compositions de l'invention a mis en évidence un effet inhibiteur de l'activité reverse transcriptase de HIV-1 pouvant dépasser 90% par rapport à l'activité mesurée chez les témoins. On constate également une diminution de l'effet cytopathogène de HIV-1 chez des cellules infectées par ce virus, traitées par des compositions de l'invention.

L'absence de toxicité de ces compositions a été vérifiée sur la souris par injection intra-péritonéale à pH physiologique.

L'invention vise donc la mise à profit des propriétés de ces compositions pour l'élaboration de compositions pharmaceutiques.

La quantité de principe actif varie suivant l'état du patient, la posologie chez l'homme étant le plus souvent de l'ordre de 1 à 500 mg par jour de principe actif (extrait sec).

L'invention sera illustrée ci-après par un exemple de préparation d'une composition de grande efficacité vis-à-vis du virus HIV-1 et par les résultats d'essais *in vitro* et *in vivo*.

Exemple 1 : Préparation d'une composition selon l'invention

On ajoute au filtrat récupéré les ingrédients suivants :

- solution riche en minéraux, comme de l'eau de mer : 4l ;
- raquette verte rapée : 1,5 Kg
- 5 - racine de salsepareille : 750g
- écorce de mombin : 1Kg
- poudre de graines de ricin grillées : 1Kg
- 20 g de stigmate de maïs ou la valeur de 2 maïs
- 400 g de manioc doux rapée
- 10 - 100g d'aloès
- 1 cuillerée à soupe de calebasse
- un citron, de préférence coupé en au moins trois morceaux
- écorce de mapou ou de baobab : 25 centigrammes
- racine de vétiver : 20 g
- 15 - Le fruit de l'arbre à pain à peine à maturité : 20g
- Eau lustrale : 1,5l

Le mélange ainsi obtenu est porté à ébullition pendant environ 1h, puis filtré.

Exemple 2 : Etude de l'inactivation de HIV-1 par la composition de l'exemple 1.

20 La production de virus a été mesurée par un dosage de l'activité transcriptase inverse associée aux particules virales libérées par les cellules dans le milieu de culture. La transcriptase inverse est également appelée transcriptase reverse ou RT en abrégé.

25 Le test RT est fait sur 65 µl de milieu selon le protocole décrit par Moog et Col., dans Antiviral Research, 24 (1994), 275-288. Les résultats sont exprimés en cpm/essai (tableau, partie inférieure).

La viabilité cellulaire est mesurée par le test MTT décrit par Moog et Col. Dans la référence donnée ci-dessus (tableau, partie supérieure). L'intensité de la coloration est exprimée en milli DO.

Expérience A :

30 On évalue la production de HIV après infection de cellule MT4 avec du virus préincubé avec la composition. Après 5 ou 7 jours d'infection, les valeurs des RT sont comprises entre 699 et 1538 cpm/essai, alors que, pour des surnageants de cultures non infectées, elles sont de 1400-2100 cpm/essai. Toutes les cultures infectées avec le virus non traité produisent du virus de J5 à J11.

35 Expérience B : On évalue la production de HIV après infection de cellules CEM-SS par HIV-1 Lai

Une suspension, de virus B (HIV-1 Lai, activité reverse transcriptase 3×10^6 cpm/ml) incubée (v/v) avec la composition. Toutes les autres étapes sont celles décrites pour l'expérience faite sur cellule MT4.

40 Dans ces conditions, les cellules infectées avec le virus préincubé avec la composition, les RT sont semblables à celles mesurées sur des surnageants de cultures non infectées (1707-2564 cpm/essai) après 11 jours d'infection.

Expérience C :

Le protocole expérimental suivi est identique à celui de l'expérience A. Les mesures faites à J5 et J7 post-infection montrent qu'on ne détecte pas, ou très peu, de réplication du virus lorsqu'il a été préincubé avec la composition (RT des cellules témoins non infectées 972-12192 cpm/essai)

Expérience D :

5 Afin de pouvoir mesurer la production de virus à des temps plus précoces que dans l'expérimentation B, une concentration de virus 10 fois supérieure a été utilisée. La production de virus après 5 et 8 jours est très fortement inhibée par la préincubation du virus avec la composition.

10 L'absence d'effet observé en utilisant la solution 0.15 M NaCl indique que l'inhibition du virus est spécifique de la composition. Ces résultats montrent donc que la préincubation du virus HIV-1 avec la composition de l'invention entraîne une inactivation du pouvoir infectieux des particules virales.

Exemple 3 : Etude de l'effet de la composition de l'exemple 1 sur l'activité reverse transcriptase d'HIV-1.

15 Une suspension de virus HIV-1 a été mélangée (v/v) à différentes dilutions de la composition. La détermination de l'activité reverse a été effectuée comme décrit par Moog et Al., dans la référence ci-dessus.

Les mesures ont été effectuées sur au moins deux échantillons.

Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 1.

20 On constate que l'utilisation de la composition, aux concentrations les plus élevées, inhibe l'activité RT de plus de 90%.

Une autre série d'expériences, dont les résultats sont donnés dans le tableau 2, confirme les données précédentes.

25 Ces expériences mettent donc en évidence que les compositions selon l'invention sont capables d'inhiber l'activité de la reverse transcriptase mesurée in vitro.

✱ 7

Tableau 2 – Activité RT (Cpm/essai)

DILUTION FINALE DES SOLUTIONS	COMPOSITION/VIRUS	
½	553	666 (100%)*
	783	
¼	925	724 (100%)
	524	
1/8	572	507 (100%)
	442	
1/16	910	854 (100%)
	797	
1/32	27.045	28.790 (82%)
	30.535	
1/64	55.180	63.265 (60%)
	71.351	
1/128	108.652	106.163 (32%)
	103.673	
1/256	129.555	118.548 (24%)
	107.540	
1/512	81.234	115.466 (26%)
	149.698	
1/1024	167.936	156.267
	144.598	
Témoin virus	157.233	Moyenne
	155.059	156.146

*Les chiffres entre parenthèses indiquent le % d'inhibition de l'activité RT.

Tableau 1 - Activité RT (Cpm/essai)

DILUTION FINALE DES SOLUTIONS		COMPOSITION / VIRUS	
5	1/2	1.164	MOYENNE
		783	973 (93 %)*
10	1/6	759	724 (94 %)
		688	
10	1/8	2.453	2664 (80 %)
		2.875	
15	1/54	6.875	6.412 (50 %)
		5.949	
15	1/162	10.035	9.128 (29 %)
		8.220	
20	1/486	11.747	12.364
		12.981	
20	TEMOIN VIRUS	14.318	MOYENNE
		10.743	12.794
25	TEMOIN VIRUS	11.764	
		12.687	
25	TEMOIN VIRUS	12.218	12.794
		15.036	

* Les chiffres entre parenthèses indiquent le %
30 d'inhibition de l'activité RT

~~9~~
9

Tableau 2 - Activité RT (Cpm/essai)

DILUTION FINALE DES SOLUTIONS		COMPOSITION / VIRUS	
5	1/2	550	MOYENNE 666 (100 %)*
		783	
10	1/4	925 524	724 (100 %)
	1/8	572 442	507 (100 %)
	1/16	910 797	854 (100 %)
15	1/32	27.045 30.535	28.790 (82 %)
	1/64	55.180 71.351	63.265 (60 %)
20	1/128	108.652 103.673	106.163 (32 %)
	1/256	129.555 107.540	118.548 (24 %)
	1/512	81.234 149.698	115.466 (26 %)
25	1/1024	167.936 144.598	156.267
30	TEMOIN VIRUS	157.233 155.059	MOYENNE 156.146

* Les chiffres entre parenthèses indiquent le % d'inhibition de l'activité RT

10

Masse de solution initiale \approx 61g
pH solution initiale \approx 6

Volume de solution initiale \approx 60-65ml

Projet 1.1

Manipulations	Fractions	Volume de solvant en ml	Masse en g
Delipidation			
Extraction au n Pentane	F1	2x25	ϵ
Extraction au chlorure de methylene	F2	3x25	0,142
Acidification 1<pH<2			
Extraction au chlorure de methylene	F3	2x25	0,073
Basification 9<pH<10			
Extraction au chlorure de methylene	F4	2x25	0,006
Extraction a l'Acetate d'Ethyle	F5	2x25	0,012
Lyophilisation			
Reprise au Methanol	F6	70	3,023

Suite a ces résultats les fractions F4 et F5 sont assemblées dans l'Acétate d'Ethyle F7=0,009g

Masse de solution initiale \approx 61g
pH solution initiale \approx 6

Volume de solution initiale \approx 60-65ml

Projet 1.2

Manipulations	Fractions	Volume de solvant	Masse en g
Delipidation			
Extraction au n Pentane	F1'	2x25	0,005
Extraction a l'Ether	F2'	2x25	0,07
Acidification 1<pH<2			
Extraction au chlorure de methylene	F3'	25+25+20	0,011
Basification 9<pH<10			
Extraction au chlorure de methylene	F4'	2x25	0,005
Extraction a l'Acetate d'Ethyle	F5'	2x25	0,004
Lyophilisation			
Reprise au Methanol	F6'	70	1,949
Seconde reprise au Methanol	F7'	65	0,643

La fraction F6 est reprise a l'ethanol , puis filtré F0 est le gateau (précipité)

La phase ethanoique est évaporée F8 est le solide obtenu

$m_{F0} = 0,728$ g

$m_{F8} = 0,965$ g

On realise la meme manipulation avec F6' $m_{F6'} = 1,816$ g

$m_{F0'} = 0,780$ g

$m_{F8'} = 0,839$ g

-11

On regroupe les fractions du projet 1,1 avec celles correspondantes du projet 1,2

Regroupement	Fractions	Masse
F1+F1'	F1	0,6mg
F2+F2'	F2	11mg
F3+F3'	F3	14mg
F4+F5+F4'+F5'	F7	11mg
F0+F0'	F0	1,4055g
F8+F8'	F8	

Fraction obtenue après délipidation (extraction au n Pentane)
F1 masse= 0.6mg

Fraction obtenue après délipidation (extraction au chlorure de méthylène)
F2 masse= 11mg

Fraction obtenue après acidification
F3 masse= 14mg

Fraction obtenue après basification
F7 masse= 11mg

Fraction obtenue après une seconde lyophilisation
F7' masse= 0.480g

Fractions obtenues après la reprise à l'éthanol :
Après filtration, le précipité nommé F0
Après évaporation la pâte nommée F8
F0 masse= 1.405g
F8 masse= 1.596g

REVENDEICATIONS

- 1/ Composition possédant notamment des propriétés antivirales et, en particulier, élaborées à partir d'acide acétique et d'extraits de poudre de noix de coco, de solution de sels minéraux, d'extraits de cactacée, de liliacée, d'anacardiacee, et d'euphorbiacée.
 - 2/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'on utilise la chair blanche râpée de la noix de coco.
 - 3/ Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'on utilise une opuntia, comme cactacée, en particulier de la raquette, et plus spécialement des fruits de la raquette verte.
 - 4/ Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'on utilise, comme liliacée, de la salsepareille, en particulier de la racine de salsepareille.
 - 5/ Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisées en ce qu'on utilise, comme anacardiacee, du mombin, en particulier de l'écorce de mombin.
 - 6/ Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'on utilise, comme euphorbiacée, des graines de ricin, en particulier de la poudre de graines de ricin grillées.
- 7/ Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend:
- poudre de noix de coco (de préférence, chair blanche rapée) : équivalent d'environ 10 noix de coco
 - solution de sels minéraux (notamment sodium, potassium, magnésium, calcium, phosphates, chlorures, sulfates, carbonates et bicarbonates), par exemple eau de mer : 3 à 5 litres, en particulier 4 litres
 - raquette, notamment fruits de raquette verte râpés : 10 à 20 fruits correspondant à 1 ou 2 Kg
 - racine de salsepareille : 500g à 1Kg, notamment 75 g environ
 - écorce de mombin : de 500 g à 1,5Kg en particulier 1Kg
 - graines de ricin grillées et moulues : de 500 g à 1,5Kg, notamment 1Kg environ

- de 100 à 300 g de centre de cœur de bananier pourri, et de préférence 200g

- de 10 à 30g de stigmate de maïs ou la valeur de deux maïs

- de 300 g à 700 g de manioc doux râpée

L'aloès peut peser de 75 g à 125 g, et notamment 100 g. On utilise une cuillère à soupe de calebasse. On utilise un citron, de préférence coupé en au moins trois morceaux. On utilise de 15g à 35 centigrammes d'écorce de mapou ou de baobal, et de préférence environ 25 centigrammes. On utilise de la racine de vétiver à raison de 10 à 30 centigrammes, et de préférence à raison de 20 g. Le fruit de l'arbre à pain à pleine maturité représente une quantité dans la composition de 10 g à 30 g. On utilise 1 à 2 litres d'eau lustrale, notamment 1,5 litre ; obtenue de la manière suivante : prendre les poux de bois vivants dans leur nid, brûler le nid avec les poux ; la cendre obtenue est disposée sur un linge et passée à l'eau de pluie ; le liquide ainsi obtenu et l'eau lustrale. On utilise 400 à 600 ml de vinaigre en tant qu'acide acétique, notamment 500 ml

8) Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle est élaborée à partir d'acide acétique, de noix de coco râpée, d'eau de mer, de fruits de raquette verte, de racine de salsepareille, d'écorce de mombin, de poudre de graines de ricin grillées.

9) Composition selon la revendication 8 caractérisée en ce qu'on utilise les différents ingrédients selon les proportions suivantes :

- 400 grammes de vinaigre et 3 litres ou 4 litres « d'acide acétique » ;
- poudre de noix de coco (de préférence, chair blanche râpée) : équivalent d'environ 10 noix de coco ;

10) solution de sels minéraux (notamment sodium, potassium, calcium, magnésium, phosphates, chlorures, sulfates, carbonates et bicarbonates), par exemple eau de mer : 3 à 5 litres, en particulier 4 litres ;

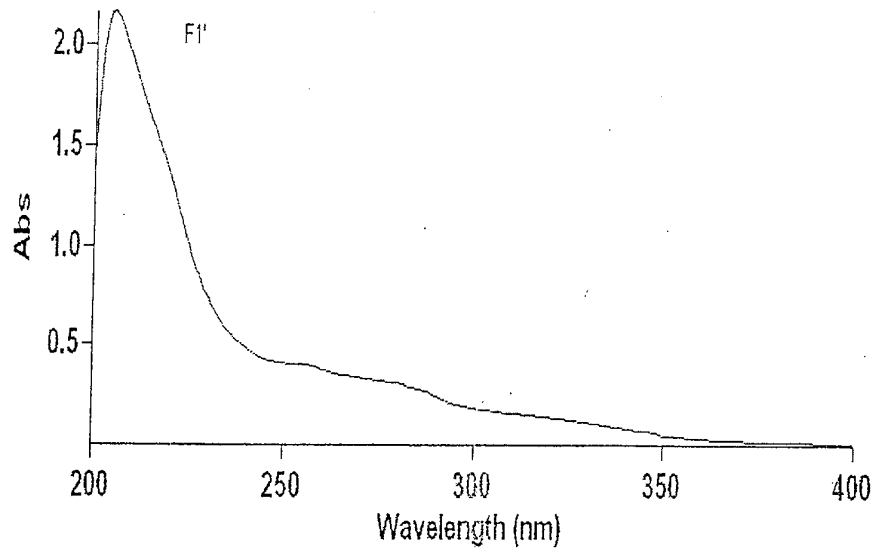
- raquette, notamment fruits de raquette verte râpés : de 10 à 20 fruits correspondant à 1 à 2 kg, notamment 15 fruits environ correspondant à environ 1,5 kg ;
- racine de salsepareille : 500g à 1kg, notamment 750g environ ;
- écorce de mombin : 500g à 1,5kg, en particulier environ 1 kg ;
- graines de ricin grillées et moulues : de 500g à 1,5 notamment environ 1kg.

10/ Procédé d'obtention d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on fait macérer de la noix de coco en poudre avec de l'acide acétique, pendant environ 24 heures, on ajoute au filtrat du mélange de macération les ingrédients selon l'une des revendications 1 à 8, on porte le mélange à ébullition pendant au moins 1 heure et on récupère le filtrat.

11/ Médicaments possédant notamment des propriétés antirétrovirales, caractérisés en ce qu'ils renferment une quantité efficace d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, en association avec un véhicule inerte.

1/17

Fraction F1'

Sample Name: F1'

Collection Time

26/05/2005 17:10:15

Peak Table

Peak Style

Peak Threshold

Range

Peaks

0.0100

800.00nm to 200.00nm

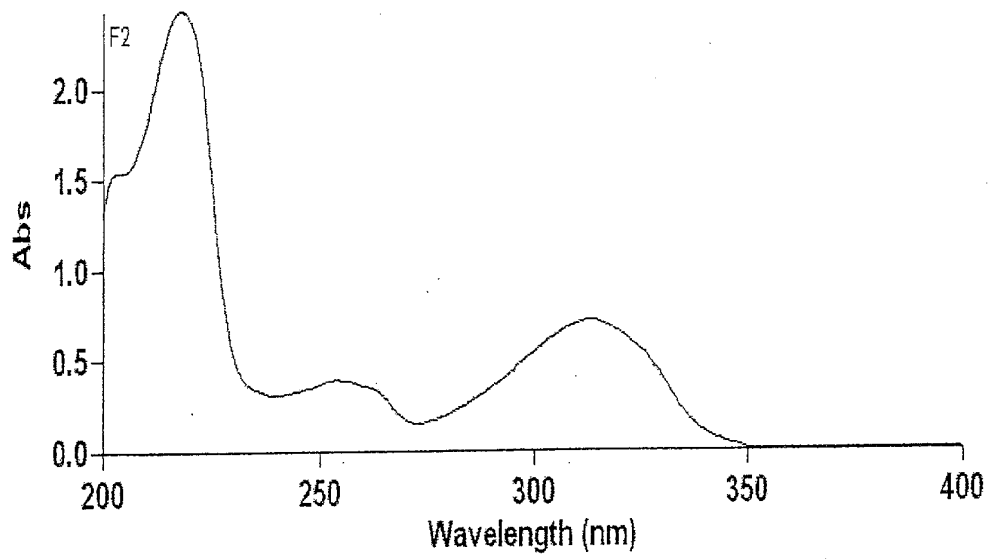
Wavelength (nm)	Abs
205.00	2.134

[F1'] = 868.5 mg/L

Fig-1

2/17

Fraction F2

Sample Name: F2

Collection Time

20/05/2005 11:00:35

Peak Table
Peak Style
Peak Threshold
Range

Peaks
0.0100
800.00nm to 200.00nm

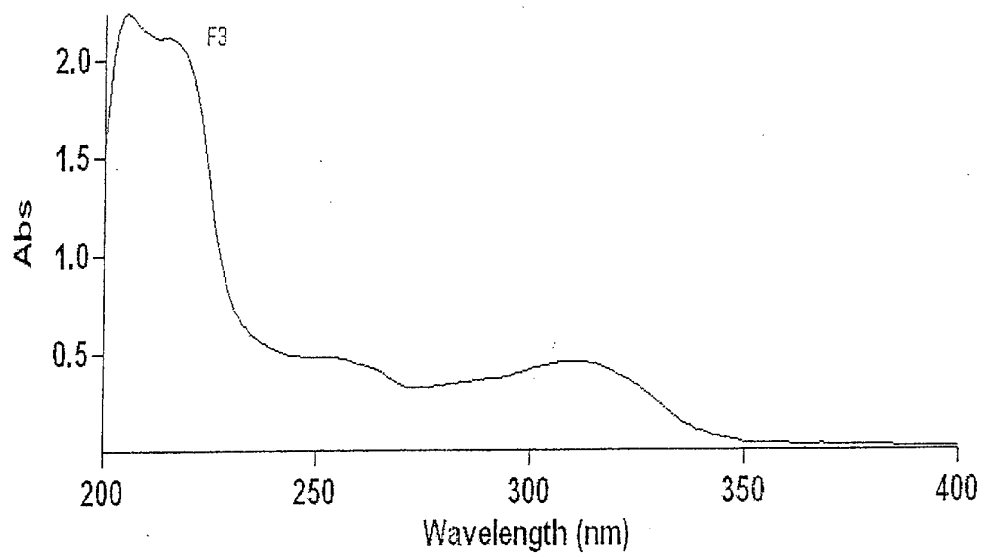
Wavelength (nm)	Abs
313.00	0.720
254.00	0.393
218.00	2.426

[F2]= 36.8 mg/l

Fig-2

3/17

Fraction F3

Sample Name: F3

Collection Time

27/05/2005 11:24:24

Peak Table

Peak Style

Peak Threshold

Range

Peaks

0.0100

800.00nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
-----------------	-----

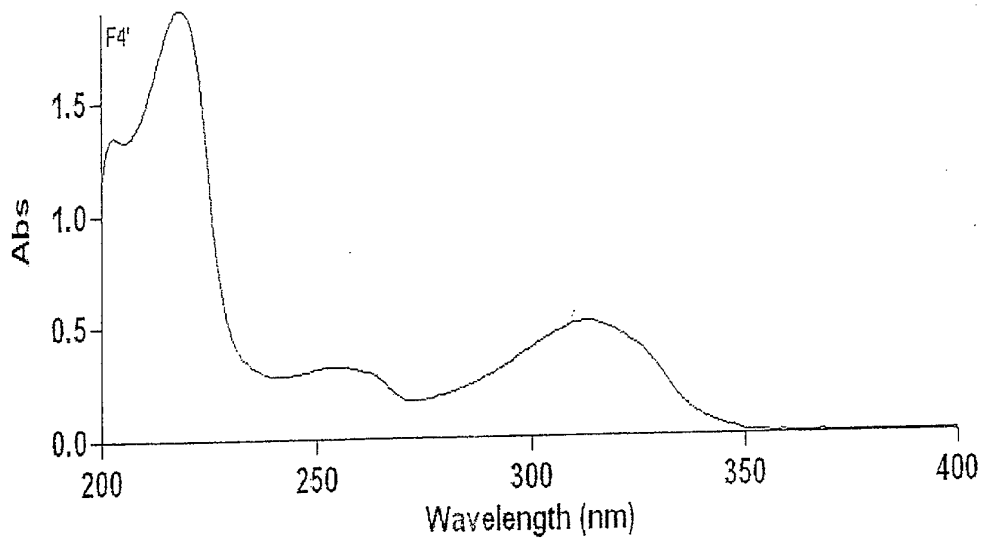
311.00	0.453
205.00	2.246

[F3] = 1014 mg/l

Fig. 3

4/17

Fraction F4'

Sample Name: F4'

Collection Time

30/05/2005 10:16:09

Peak Table

Peak Style

Peak Threshold

Range

Peaks

0.0100

800.00nm to 200.00nm

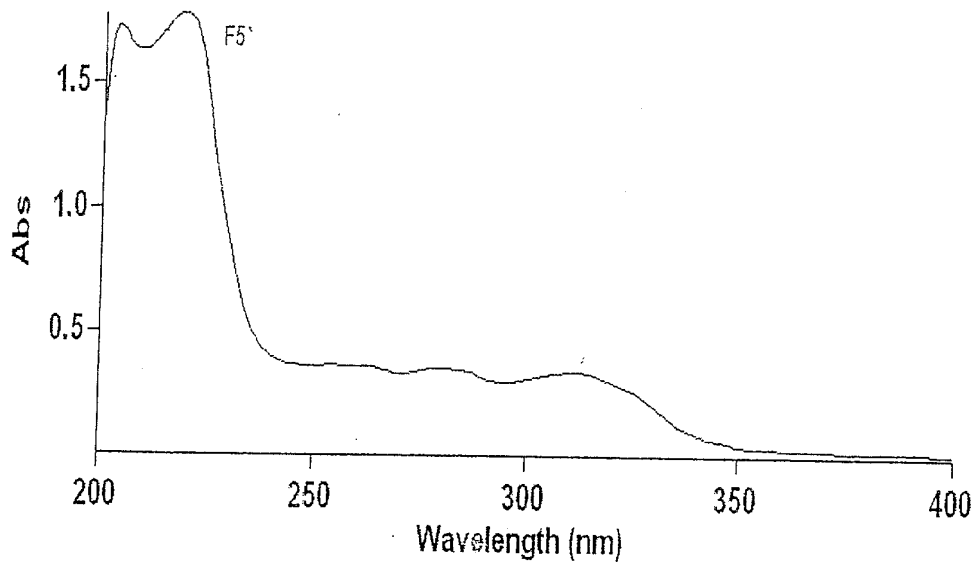
Wavelength (nm)	Abs
313.00	1.157
254.00	0.748
216.00	3.244

[F4'] = 114 mg/L

Fig-4

5/12

Fraction F5'

Sample Name: F5'

Collection Time

30/05/2005 11:50:30

Peak Table

Peak Style

Peak Threshold

Range

Peaks

0.0100

800.00nm to 200.00nm

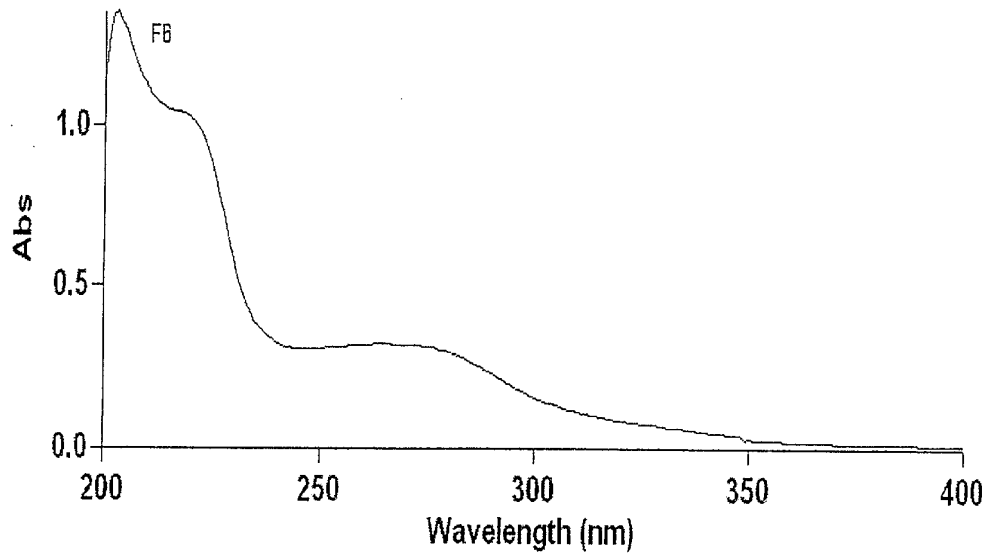
Wavelength (nm)	Abs
311.00	0.341
279.00	0.358
218.00	1.780
203.00	1.733

[F5'] = 110 mg/L

Fig-5

6/17

Fraction F6

Sample Name: f6

Collection Time

18/05/2005 10:52:30

Peak Table

Peak Style

Peak Threshold

Range

Peaks

0.0100

800.00nm to 200.00nm

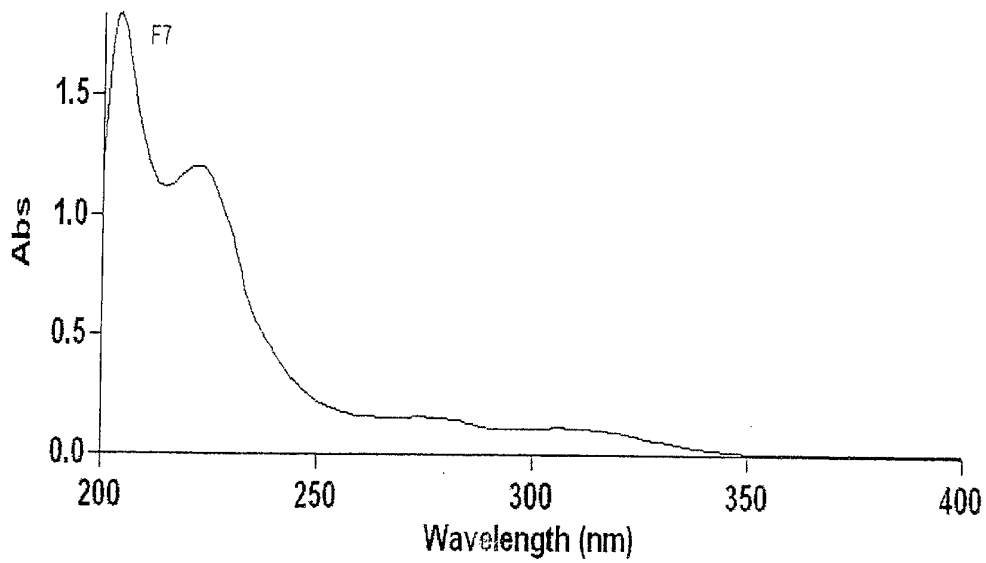
Wavelength (nm)	Abs
264.00	0.321
203.00	1.350

[F6]=937.6 mg/l

Fig-6

7/17

Fraction F7

Sample Name: F7

Collection Time

30/05/2005 11:17:09

Peak Table

Peak Style

Peak Threshold

Range

Peaks

0.0100

800.00nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
222.00	1.202
204.00	1.840

[F7]= 146 mg/L

Fig-7

8/17

Code	Strain	Exp nr	IC ₅₀ (µg/ml)	CC ₅₀ (µg/ml)	SI	Max Prot	Appr.	av. IC ₅₀ (µg/ml)	SD	av. CC ₅₀ (µg/ml)	SD	SI	remark
COM/F1		P3.4159	= 0,396	> 1,25	< 3	116		0,396%				> 3	
		P3.4160	> 1,25	> 1,25	X 1	16		> 1,25%		> 1,25%			
		P3.4159	> 0,698	= 0,698	< 1	34		> 0,68%				< 1	
		P3.4160	> 0,65	= 0,65	< 1	16		> 0,68%		0,68%	0,03%	< 1	
COM/F7		P3.4159	> 0,294	= 0,294	< 1	22		> 0,29%				< 1	
		P3.4160	> 0,281	= 0,281	< 1	15		> 0,29%		0,29%	0,01%	< 1	
		P3.4159	= 0,199	= 0,192	= 10	108		0,02%				10	
		P3.4160	> 0,175	= 0,175	< 1	11		> 0,18%		0,18%	0,01%	< 1	
		P3.4159	> 125	> 125	X 1	8		> 125					
		P3.4160	> 125	> 125	X 1	17		> 125		> 125			
		P3.4159	> 125	> 125	X 1	7		> 125					
		P3.4160	> 125	> 125	X 1	16		> 125		> 125			
	P3.4159	> 125	> 125	X 1	10		> 125						
	P3.4160	> 125	> 125	X 1	23		> 125		> 125				

Fig. 8.

9/77

fraction f9 ds DMSO (filtrat ce f6 apres crist
ds EtOH) sirom.007 exp 4

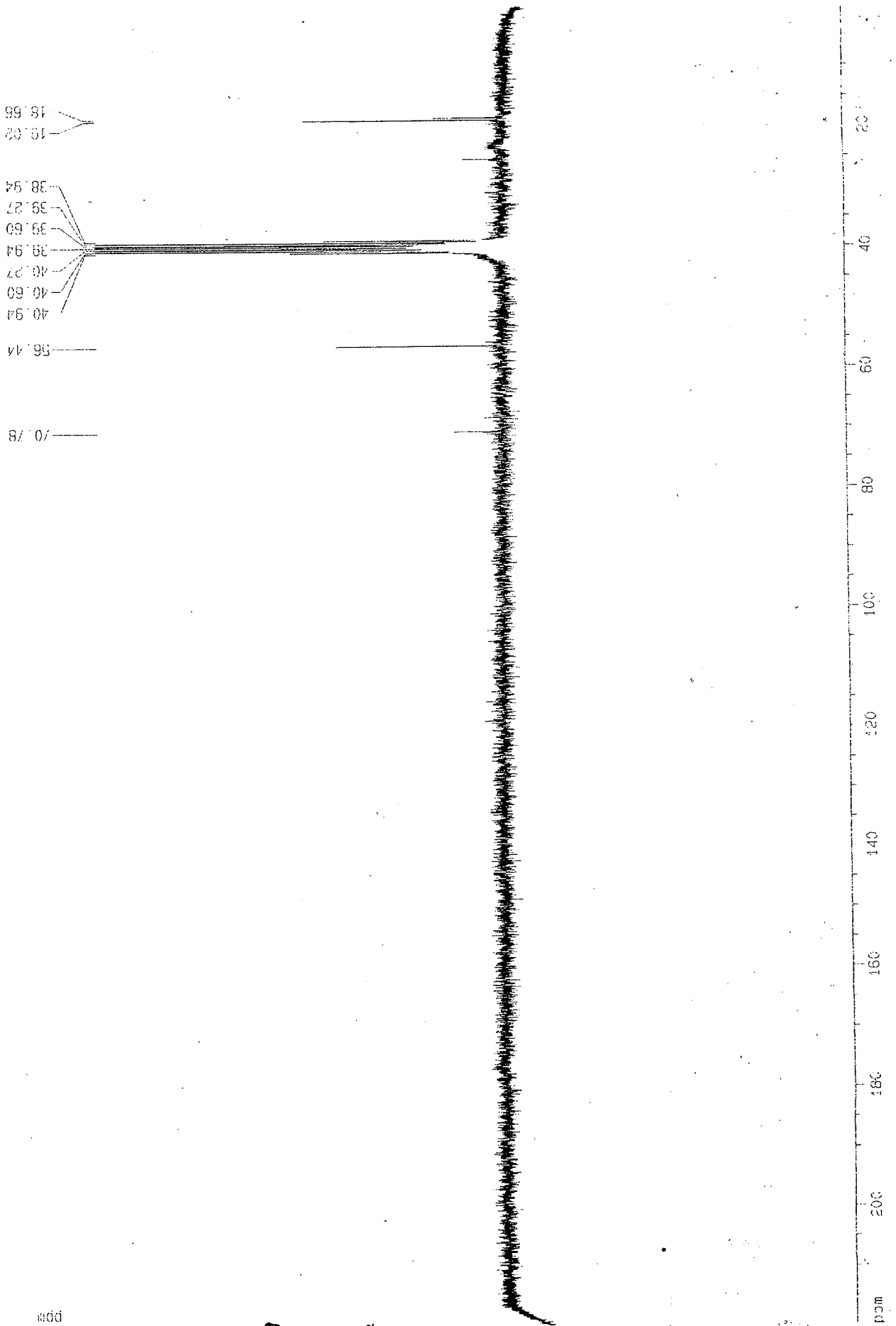


Fig - 9

10/17

1.05116
1.03401
1.07913
1.08194

1.83190

2.51833
2.51143

3.45093
3.44870

fraction f2 ds DMSO (filtrat ce f5 apres crist dans EtOH) simen.007 exp 3

1.4717

0.6226

1.8933

0.5991

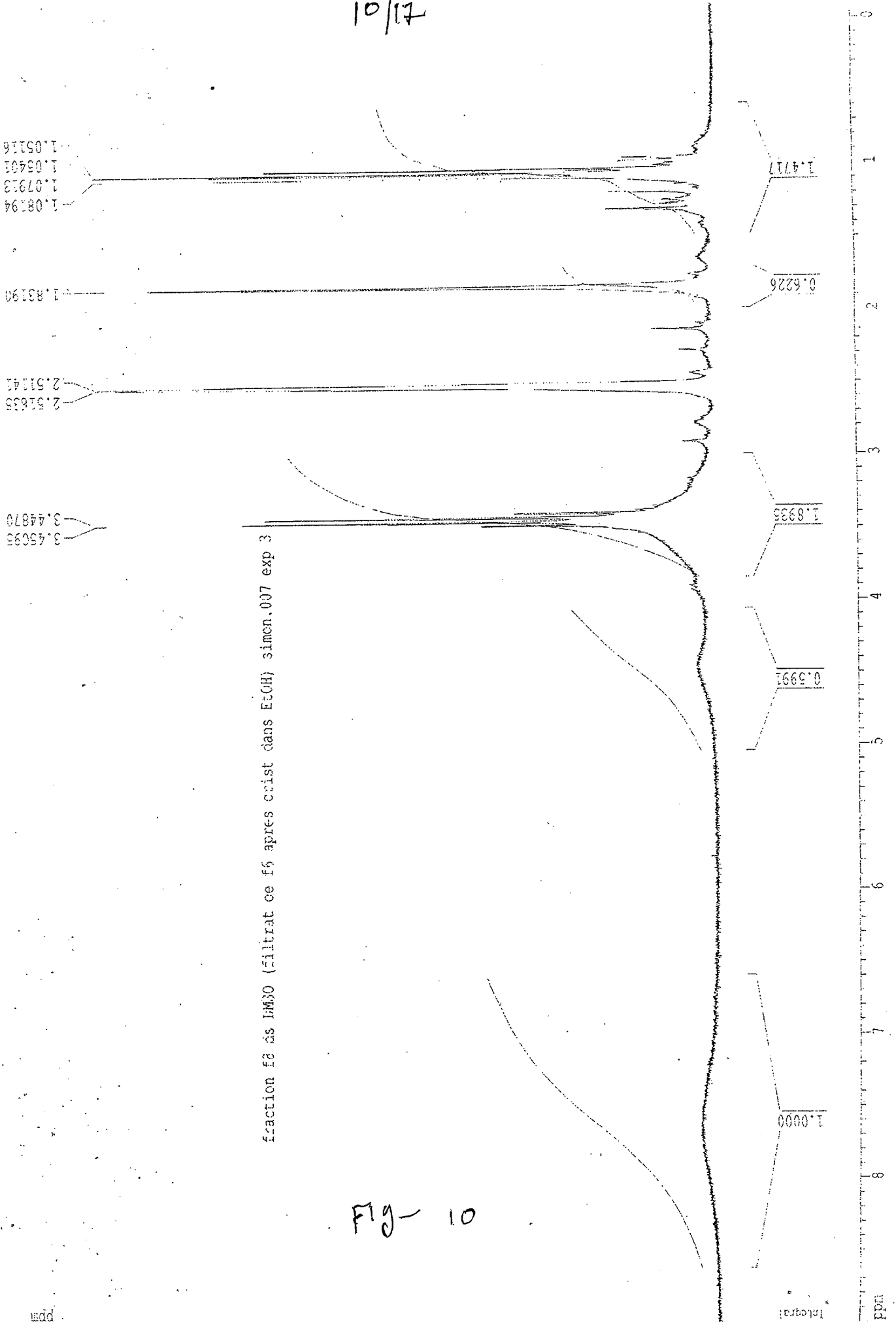
1.0000

Integral

ppm

Fig- 10

ppm



2926465

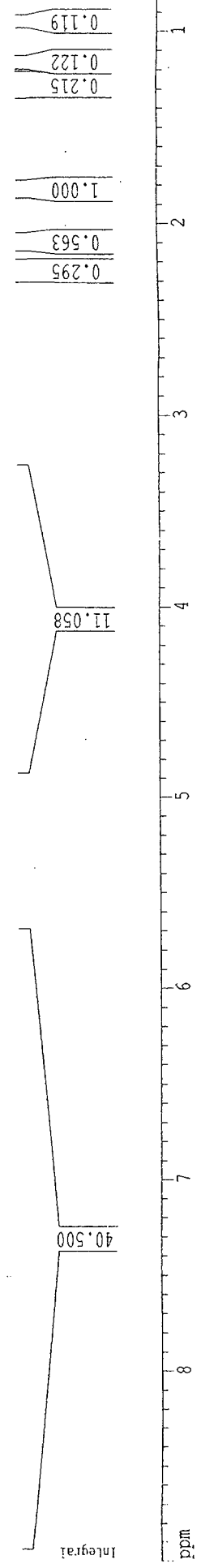
71/17

- 0.94737
- 0.96630
- 0.98740
- 1.01128
- 1.16092
- 1.16861
- 1.23724
- 1.26433
- 1.30417
- 1.73655
- 1.76007
- 1.81673
- 2.08438
- 2.12032
- 2.26477
- 2.43373
- 2.50618
- 2.51299
- 2.51983
- 2.91283
- 3.07204
- 3.15203
- 3.16849
- 3.17850
- 3.18197
- 3.23176
- 3.35114
- 3.37380
- 3.38665
- 3.42697
- 3.66145
- 3.90201

7.20602

ppm

Fig- 11



12/17

ppm
180
160
140
120
100
80
60
40
20

ppm

176.6
176.2

simon.002-1

71.1
70.8

49.0
43.4
40.9
40.5
40.2
39.9
39.5
39.2
38.9
38.4
24.4
23.7
19.6
18.7

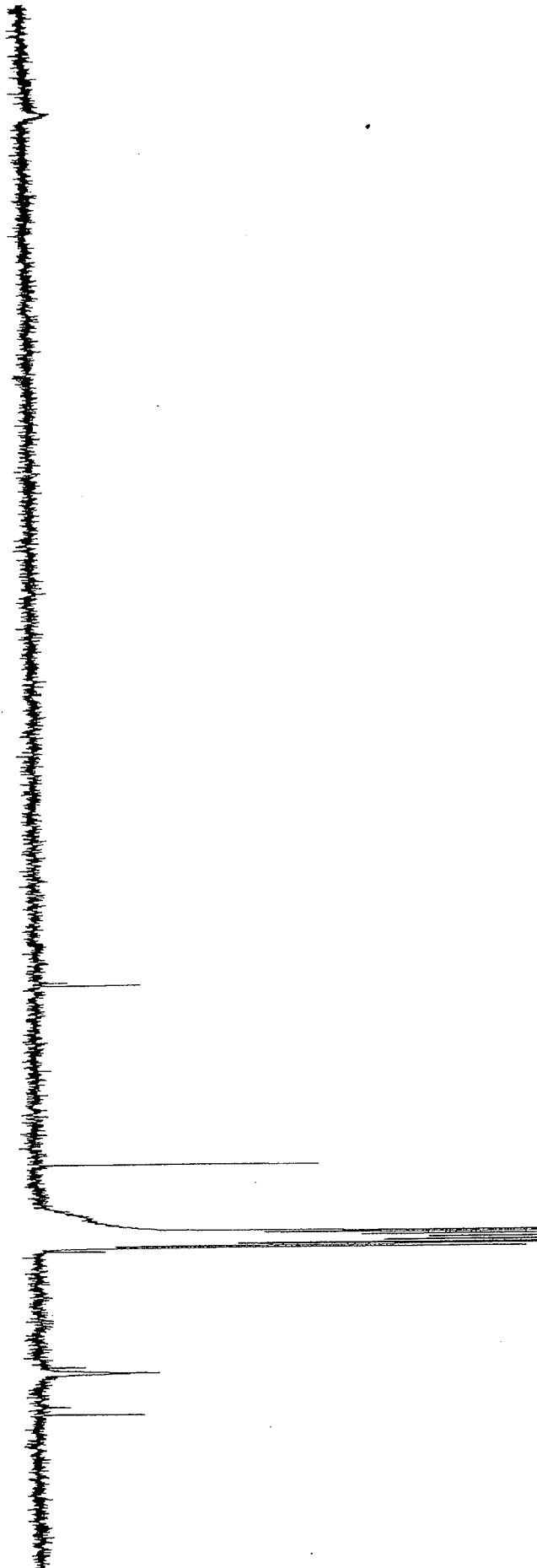


Fig-12

2926465

test 5. run / 30% H₂O - 70% MeOH @ 289 nm

13/12

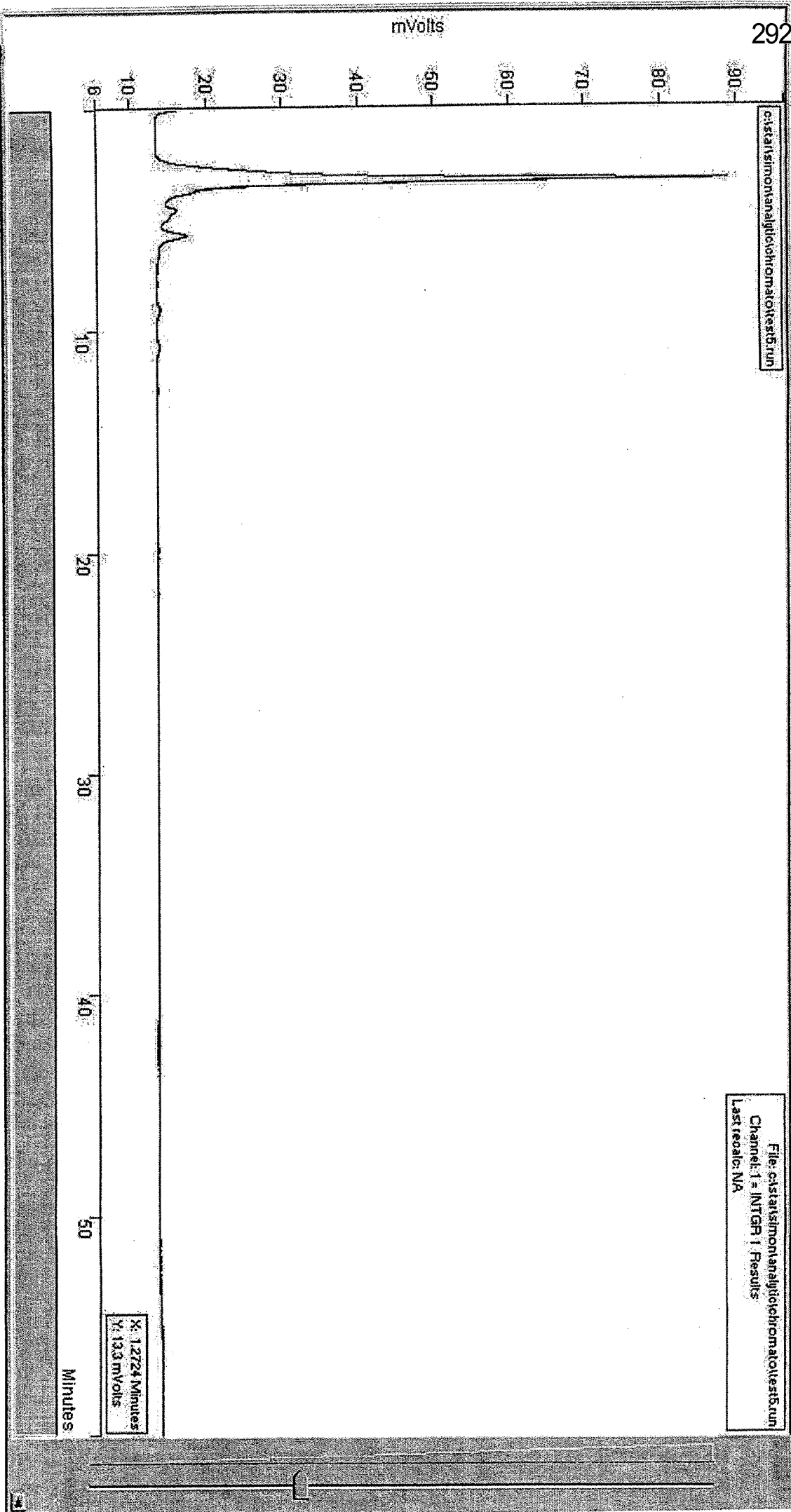
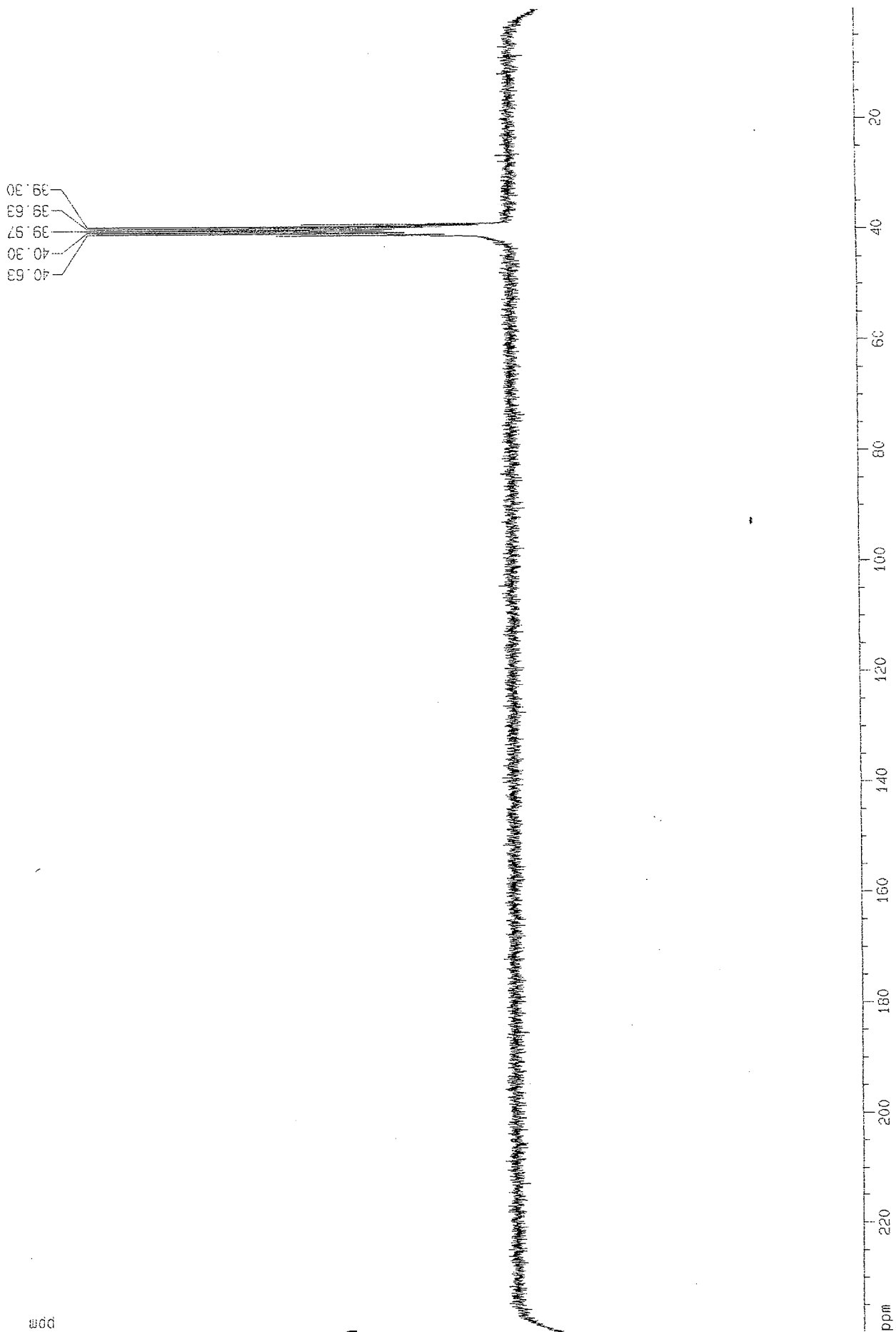


Fig-13

14/17

f0 (precipite apres crist de f6 dans EtOH)
simon.007 exp 7



ppm

Fig. 14

15/17

2926465

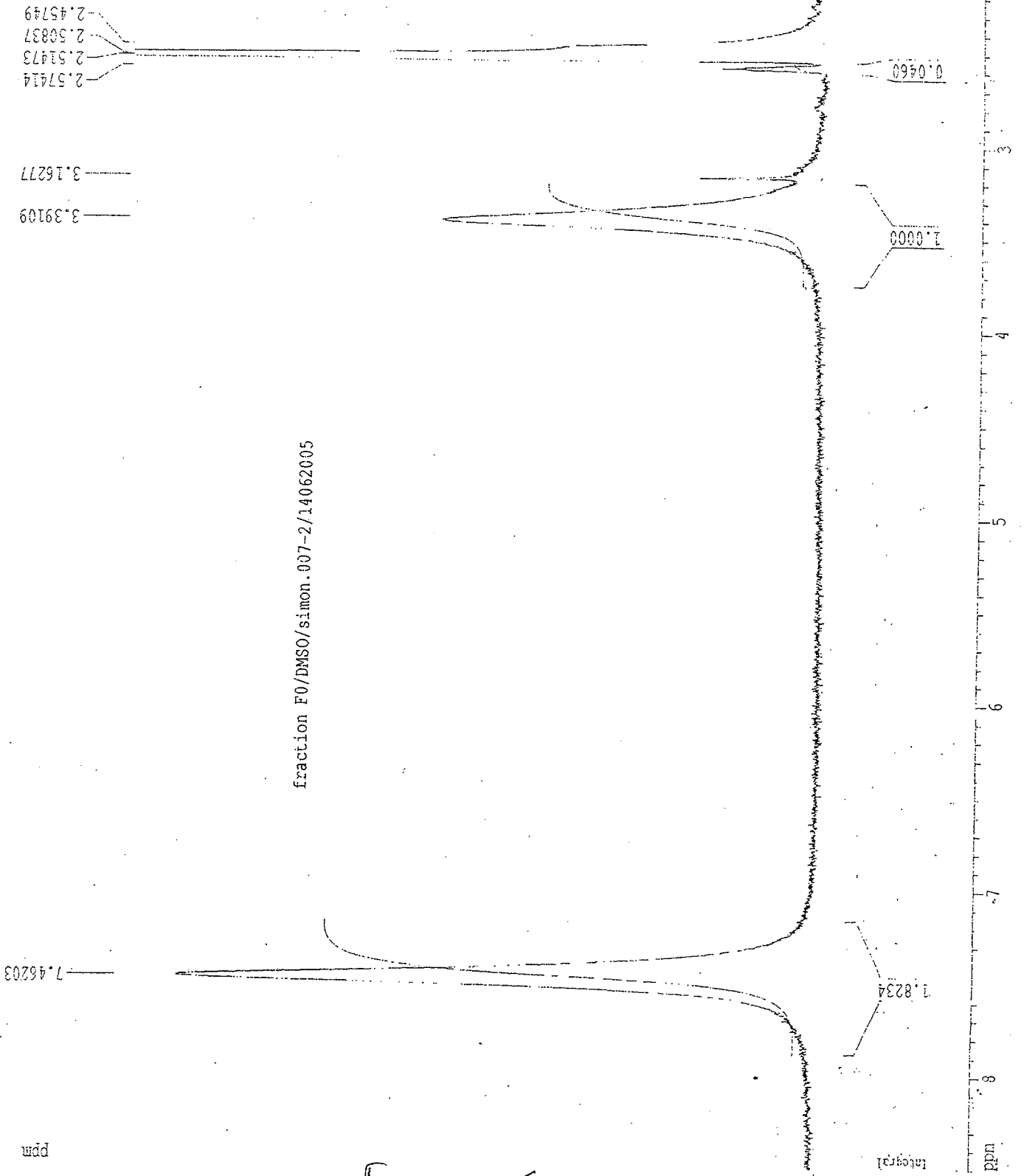
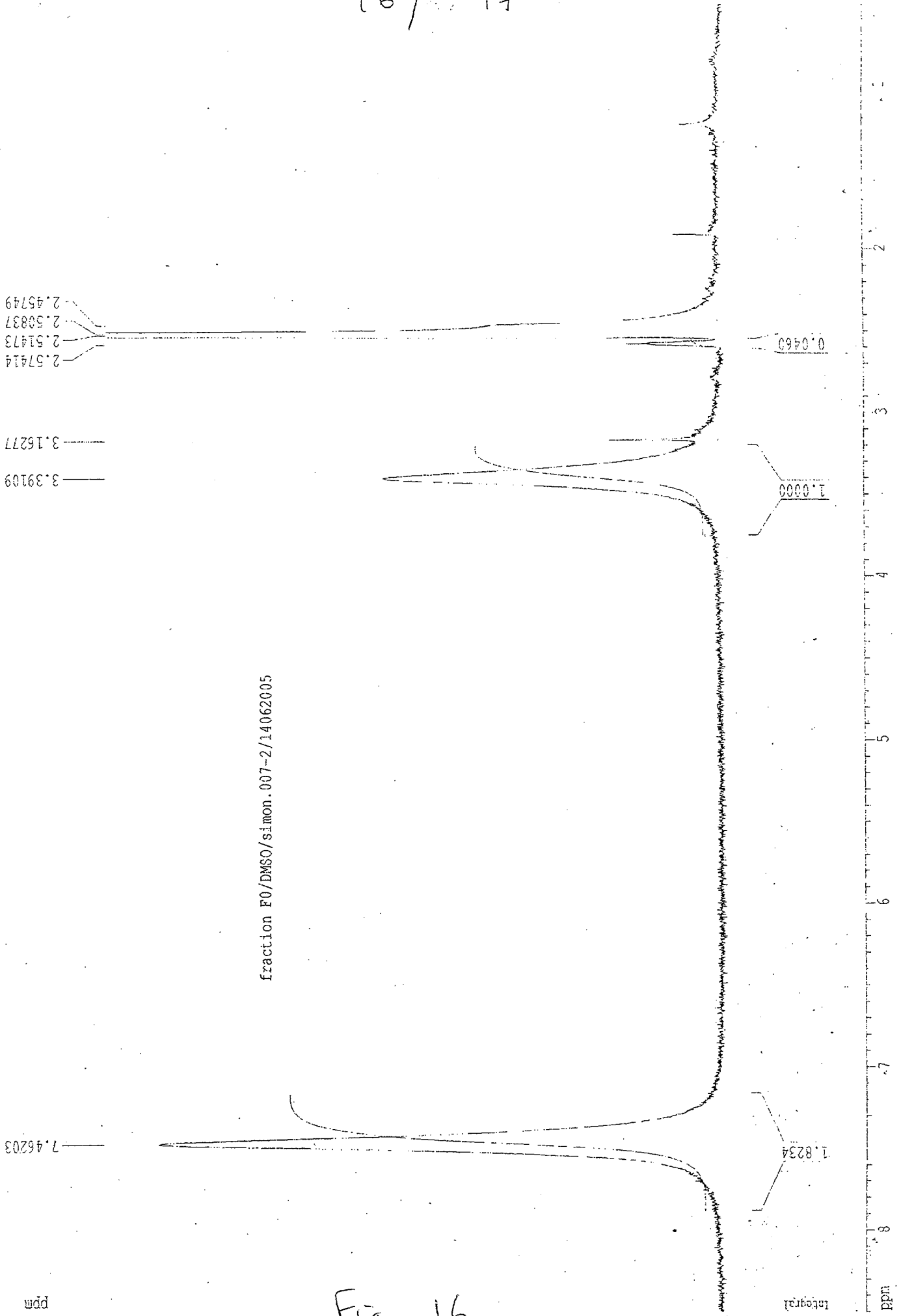


Fig- 15 -

Fl. 16/91



ppm

Integral

ppm

Fig-16 -

test5.run / 30% H₂O - 70% H₂O at 289 u m

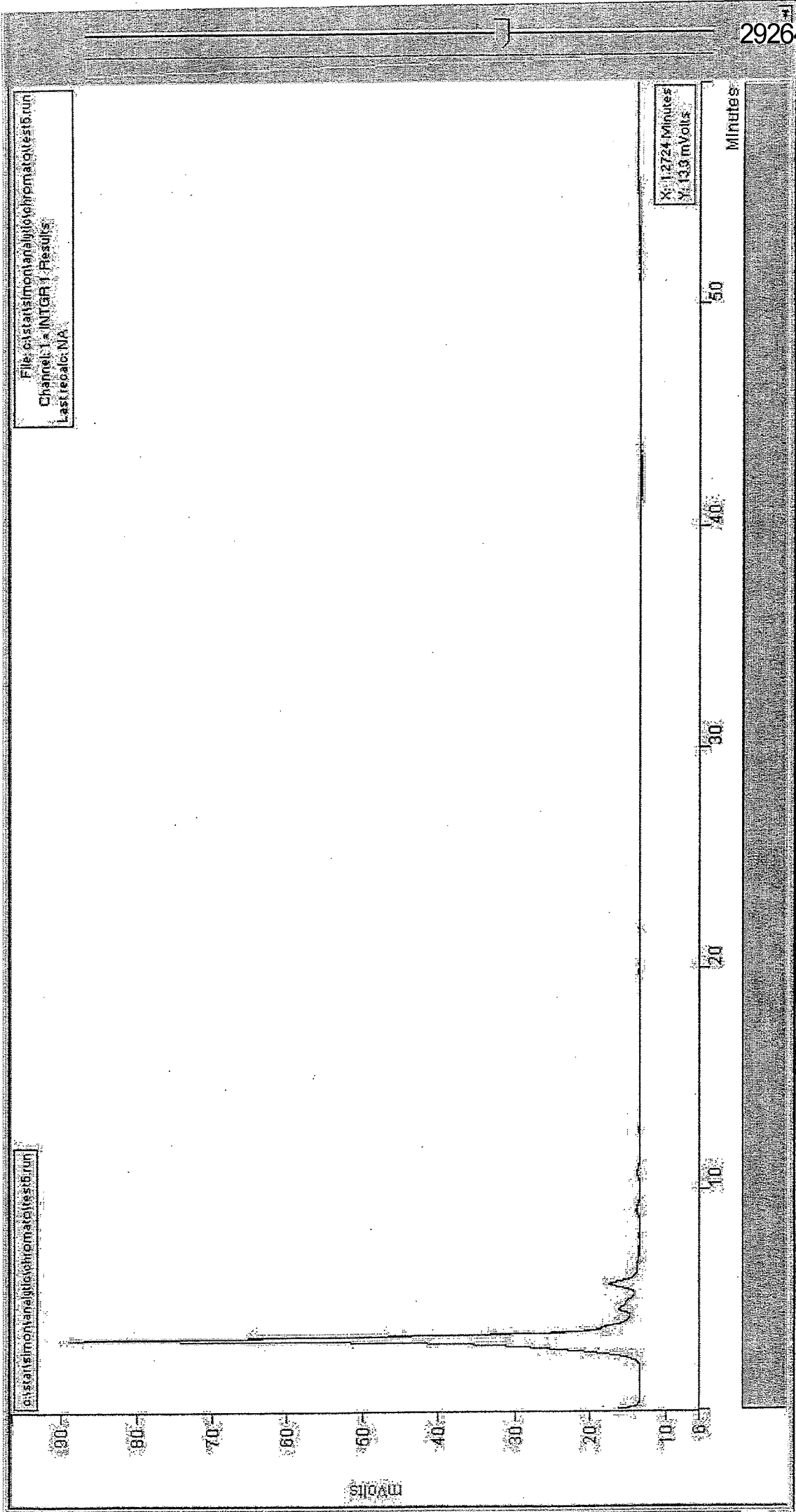


Fig 17



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 712749
FR 0800245

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 96/27383 A (COMMIN ALIX ROLAND [FR]) 12 septembre 1996 (1996-09-12) * revendications 1-11 * -----	1-11	A61K36/00 A61P31/12
A	EP 0 401 445 A (COMMIN ALIX ROLAND [FR]) 12 décembre 1990 (1990-12-12) * le document en entier * -----	1-11	
A	WO 89/06133 A (COMMIN ALIX ROLAND [FR]) 13 juillet 1989 (1989-07-13) * le document en entier * -----	1-11	
A	WO 93/11779 A (SKINNER GORDON ROBERT BRUCE [GB]; EZRA MENAHEM ISRAEL [GB]) 24 juin 1993 (1993-06-24) * revendications 1-18 * -----	1-11	
A	CORTHOUT J ET AL: "ANTIVIRAL CAFFEOYL ESTERS FROM SPONDIAS MOMBIN" PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 31, no. 6, 1 janvier 1992 (1992-01-01), pages 1979-1981, XP001208228 ISSN: 0031-9422 * le document en entier * -----	1-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		16 décembre 2008	Siatou, Evangelia
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0800245 FA 712749**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 16-12-2008

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9627383 A	12-09-1996	AP 705 A	04-12-1998
		AT 201825 T	15-06-2001
		AU 711634 B2	21-10-1999
		AU 4834096 A	23-09-1996
		CA 2189474 A1	12-09-1996
		DE 69613190 D1	12-07-2001
		DE 69613190 T2	31-01-2002
		DK 768887 T3	10-09-2001
		EA 960087 A1	30-09-1997
		EP 0768887 A1	23-04-1997
		ES 2171653 T3	16-09-2002
		FR 2731354 A1	13-09-1996
		GR 3036556 T3	31-12-2001
		JP 10506124 T	16-06-1998
		OA 10332 A	07-10-1997
		PT 768887 T	30-11-2001
EP 0401445 A	12-12-1990	ES 2052040 T3	01-07-1994
		GR 3004056 T3	31-03-1993
WO 8906133 A	13-07-1989	AT 76298 T	15-06-1992
		AU 612228 B2	04-07-1991
		AU 2908189 A	01-08-1989
		DE 3871384 D1	25-06-1992
		EP 0347448 A1	27-12-1989
		FR 2625679 A1	13-07-1989
		JP 2502913 T	13-09-1990
		LV 5660 A3	20-10-1994
		OA 9160 A	31-03-1992
		SU 1809765 A3	15-04-1993
WO 9311779 A	24-06-1993	AU 3090792 A	19-07-1993
		EP 0573627 A1	15-12-1993