ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1013921A3

NUMERO DE DEPOT : 2001/0041

Classif. Internat. : A61K A61P

Date de délivrance le : 03 Décembre 2002

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 17 Janvier 2001 à 22H46 à l 'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : RATH Matthias
Ambachtstraat 20, NL-7609 KL ALMELO(PAYS-BAS)

représenté(e)(s) par : QUINTELIER Claude, GEVERS & VANDER HAEGHEN, Holidaystraat 5, - B 1831 DIEGEM.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR TRAITER LES MALADIES DEGENERATIVES.

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) demandeurs(s).

Pour expédition certifiée conforme

L. WUYTS
CONSEILLER

Bruxelles, le 03 Décembre 2002
PAR DELEGATION SPECIALE :

L. WUYTS
CONSEILLER

Composition pharmaceutique pour traiter les maladies dégénératives

Il ressort d'études d'ovulation pratiquées chez des mammifères que les gondadotropines, les prostaglandines et certaines autres substances stimulent la libération d'activateurs de plasminogène (AP) de cellules folliculaires incorporées dans le stroma ovarien (Strickland S. et col. (1976), J. Biol. Chem. 751:5694-5702 (Fig. 1). L'AP stimule ensuite l'activation extracellulaire du plasminogène en plasmine. La plasmine est connue comme activant la procollagénase en collagénase, qui ensuite dégrade le collagène.

Un rôle particulier dans la régulation de ce mécanisme a été proposé pour la lipoprotéine(a) [Lp(a)], une particule du type lipoprotéine de faible densité qui comporte une glycoprotéine particulière, appelée apoprotéine(a) ([apo(a)]. Il a été suggéré que cette particule participe à la cicatrisation des blessures et d'une manière générale à la réparation des cellules [Brown M. et col. (1987) Nature 330:113-114]. La séquence d'ADNc de l'apo(a) présente une homologie frappante à celle du plasminogène, avec de multiples répétitions de kringle 4, d'un kringle 5 et d'un domaine de protéase. Les isoformes d'apo(a) varient dans la gamme de 300 à 800 kDa et diffèrent principalement dans leur

nombre génétiquement déterminé de structures de kringle 4 [McLean J.W. et col. (1987) Nature 300:132-137]. Bien que l'apo(ap) n'ait pas d'activité de protéase du type plasmine [Eaton D.L. et col. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3224-3228], une activité de protéase du type sérine a été montrée [Salonen E. et col. (1989) EMBO J. 8:4035-4040).

Malgré son absence d'homologie fonctionnelle, la forte similarité structurelle à celle du plasminogène est décisive dans la compréhension du rôle physiologique et pathologique de Lp(a). Tout comme le plasminogène, on a montré que la Lp(a) se liait à la lysine-sepharose, à la fibrine immobilisée et au fibrinogène ainsi qu'au récepteur de plasminogène sur les cellules endothéliales [Harpel P.C. et col. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:3847-3851; Gonzalez-Gronow M. et col. (1989) Biochemistry 28:2374-2377; Miles L. et col. (1989) Nature 339:301-302; Hajjar K.A. et col. (1989) Nature 339:303-305]. De plus, on a montré que la Lp(a) se liait à d'autres composants de la paroi artérielle tels que la fibronectine et les glycosaminoglycanes. Toutefois, la nature précise de ces liaisons n'est que vaguement comprise. On a constaté que les niveaux plasmatiques de Lp(a) étaient élevés dans le cancer, l'athérosclérose et d'autres maladies. Inversement, des faibles niveaux d'ascorbate ont été associés à des incidences élevées de ces maladies [Knox E.A. (1973) Lancet, entre autres, 1465-1467; Wright L.C. et col. (1989) Int. J. Cancer 43:241-244]. Sur la base de ceci et d'autres observations, il a été suggéré que la Lp(a) était un produit de substitution de l'ascorbate [Rath M. & L. Pauling (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:6204-6207].

Il est nécessaire de prévoir une composition thérapeutique permettant de réduire la dégradation de la matrice extracellulaire, en particulier due à une protéolyse induite par la plasmine et les radicaux

libres, respectivement une fibrinolyse. D'un intérêt particulier serait une composition qui réduit simultanément la dégradation et active la synthèse de collagène, le composant principal de la matrice extracellulaire, et par conséquent aide à empêcher la prolifération de maladies.

On prévoit une composition pharmaceutique pour le traitement de maladies dégénératives ayant leurs origines dans la destruction de la matrice extracellulaire comprenant l'administration d'une composition thérapeutique comprenant au moins un inhibiteur de fibrinolyse en une quantité suffisante pour diminuer la production de collagénase provoquée par l'intermédiaire de la plasmine et de radicaux libres chez un sujet nécessitant un tel traitement. Un autre aspect de l'invention consiste en une composition qui comprend un activateur convenant pour un accroissement de la synthèse de collagène.

Un autre aspect de l'invention consiste en une composition comprenant de l'ascorbate et éventuellement un ou plusieurs antioxydants. Le terme antioxydant tout au long de la description et des revendications exclut l'ascorbate, qui en tant que tel est un antioxydant puissant.

On prévoit également suivant un aspect de la présente invention une composition thérapeutique comprenant au moins un inhibiteur de fibrinolyse, un activateur de synthèse de collagène, de l'ascorbate et éventuellement un ou plusieurs antioxydants, en des quantités suffisantes pour diminuer la production de collagénase provoquée par la plasmine et les radicaux libres.

Ces aspects et autres de l'invention seront mieux compris en considérant les dessins annexés et la description détaillée de formes de réalisation de l'invention.

La Fig. 1 est un schéma de la dégradation tissulaire provoquée par la plasmine sous des conditions physiologiques conduisant à l'ovulation.

La Fig. 2 est un schéma de la physiologie de la génèse d'une dégénération de la matrice extracellulaire à la suite d'une protéolyse provoquée par des radicaux libres.

La Fig. 3 est un schéma montrant le rôle physiologique de l'apo(a) dans la corégulation d'une protéolyse provoquée par la plasmine et des radicaux libres.

La Fig. 4 est un schéma de l'effet de synergie de l'ascorbate et d'inhibiteurs de la fibrinolyse dans la thérapie d'une protéolyse provoquée par la plasmine et des radicaux libres.

La présente invention est relative à des procédés et des compositions qui ralentissent ou inhibent la dégradation de la matrice extracellulaire, en se révélant ainsi intéressants dans le traitement du cancer, des maladies dégénératives, des infections ou autres maladies inflammatoires ou états pathologiques liés à la dégradation de la matrice extracellulaire. Un certain nombre de maladies se produisent ou sont exacerbées à la suite d'une dégradation de la matrice extracellulaire. Le cancer par exemple devient extrêmement menaçant pour la vie après qu'une tumeur individuelle a produit des métastases, c'est-à-dire après que des cellules individuelles se sont détachées de la matrice extracellulaire et ont été transportées vers d'autres parties du corps ou elles peuvent proliférer. A côté du cancer, d'autres maladies dégénératives comme l'athérosclérose avancée ont des mécanismes similaires au moyen desquels la maladie prolifère. Telle qu'utilisée ici, l'expression "maladies dégénératives liées à la collagénase" désigne les maladies dégénératives, les maladies néoplastiques, les infections et autres maladies inflammatoires ou états pathologiques liés à la dégradation de la matrice extracellulaire. Comme montré à la Fig. 2, deux mécanismes pathologiques fondamentaux sont la protéolyse provoquée par la plasmine et la protéolyse provoquée par les radicaux libres, qui peuvent également agir en synergie et conduire à une progression fulminante de

la maladie. En particulier dans le cas du cancer, le traitement s'est concentré sur l'enlèvement ou l'élimination des tumeurs et l'on s'est peu intéressés à développer des méthodes d'inhibition de la prolifération ou de confinement des tumeurs, autres que la chirurgie. Ce confinement peut être réalisé par des substances entravant ou bloquant ces mécanismes pathologiques, telles que des inhibiteurs de la fibrinolyse. Dans quelques cas, de l'acide tranexamique a été administré afin d'essayer de stopper la prolifération de cancer, avec des résultats peu concluants [Marcus G. (1984) Sem. Thromb. Hemost. 10:61-70].

La présente invention est basée en partie sur la constatation que la protéolyse provoquée par la plasmine est une caractéristique physiologique fondamentale chez l'être humain responsable de la régulation de nombreux processus physiologiques apparemment non liés. En particulier, les cellules cancéreuses et les tissus normaux de la même façon dans le corps sécrètent de l'AP qui active la plasmine et conduit par conséquent à une dégradation du collagène là où une dégénération de la matrice extracellulaire est favorable au tissu sécréteur. Par exemple, le stroma du follicule de l'ovaire humain doit dégénérer afin de libérer l'ovule dans le tractus reproducteur. Les cellules du follicule sécrètent de l'AP qui active le plasminogène pour former de la plasmine. La plasmine favorise la production de collagénase qui ensuite protéolyse la matrice extracellulaire du stroma en amenant le follicule à se dilater, à se rompre et à évacuer l'ovule. Un grand nombre de cellules cancéreuses produisent également des grandes quantités d'AP qui ensuite suit le même parcours physiologique en conduisant éventuellement à la dégénération du collagène et de la matrice extracellulaire. A l'exception de ce cas, la dégénération a l'effet nocif de laisser des cellules individuelles à l'intérieur d'une tumeur et de les libérer de sorte qu'elles peuvent être transportées vers des parties éloignées du corps. Il apparaît que les métastases dans tous les cancers dépendent en grande partie

de la dégradation de la matrice extracellulaire. Comme exposé plus en détail dans la demande de brevet aux Etats-Unis d'Amérique n° 07/533.129, on a également constaté que certaines substances entraient en compétition avec le plasminogène et la Lp(a) pour former des sites de liaison sur les cellules endothéliales des parois de vaisseaux sanguins. On a également constaté que ces substances, ultérieurement appelées inhibiteurs de liaison de Lp(a) et appelées ici inhibiteurs de fibrinolyse, sont antagonistes de la plasmine lors de sa conversion de la procollagénase en collagénase. C'est ainsi qu'il est précisé que l'administration de ces inhibiteurs de fibrinolyse, en particulier en combinaison avec de l'ascorbate qui favorise la synthèse de collagène, peut empêcher ou du moins retarder la dégradation de la matrice extracellulaire due à une activation accrue de plasmine.

L'expression inhibiteur de fibrinolyse tout au long de la description et des revendications couvre toutes les substances qui agissent comme antagoniste pour une activité protéolytique provoquée par la plasmine, en particulier une production de collagénase provoquée par fibrinolyse. Certains de ces composés, en doses élevées, sont utilisés cliniquement pour le traitement d'états hyperfibrinolytiques.

Dans l'initiation et la propagation de la plupart des états pathologiques, des macrophages activés peuvent jouer un rôle important. Lorsque activées, ces cellules sécrètent une série de produits et notamment des enzymes telles que les procollagénase. De plus, comme montré sur la Fig. 2, elles sécrètent des produits intermédiaires à oxygène réactif tels que des superoxydes, du peroxyde d'hydrogène et des radicaux hydroxyle, appelés ci-après "radicaux libres". Voir Nathan C. (1987) J. Clin. Invest. 79:319-326. C'est ainsi qu'un autre mécanisme de prolifération d'une maladie est provoquée par des radicaux libres peroxyle. Ces radicaux oxydants peuvent être produits par des macrophages activés et d'autres cellules, en particulier sous des

conditions pathologiques. Similairement à la protéolyse provoquée par la plasmine, les radicaux libres induisent la dégradation de la matrice extracellulaire et par conséquent favorisent une progression de la maladie. Il est connu que les radicaux libres provoquent une protéolyse de plusieurs manières, une cause importante étant l'activation de la procollagénase en collagénase. L'ascorbate est un antioxydant puissant et est par conséquent un agent thérapeutique important pour limiter la protéolyse par radicaux libres. Comme montré sur la Fig. 4, les effets avantageux de l'ascorbate font supposer que l'ascorbate en combinaison avec ces inhibiteurs de fibrinolyse a un effet de synergie et inhibe la plasmine induite ainsi que toute protéolyse induite par des radicaux libres. L'ascorbate favorise la production de collagène (Murad et col., 1981 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2879-2882), et stimule également la production de lymphocytes qui peuvent s'avérer utiles pour combattre les cellules cancéreuses déjà formées (Yonemoto et col., 1976 Proc. Amer. Assoc. Canc. Res. 17:288).

Les inhibiteurs de fibrinolyse inhibent la dissolution des caillots sanguins, en ayant ainsi un effet procoagulant. Ces propriétés jusqu'à présent ont limité ou empêché l'utilisation de ces agents dans le traitement du cancer et d'autres maladies, puisqu'il est connu que des néoplasmes sont fréquemment associés à des complications thrombo-emboliques. L'ascorbate est connu pour avoir des propriétés antico-agulantes en stimulant par exemple la prostacycline et en inhibant la formation de thromboxane. C'est ainsi que l'aspect de l'invention dans lequel des inhibiteurs de fibrinolyse sont combinés à l'ascorbate améliorera fortement l'utilisation de cette thérapie en éliminant les effets secondaires indésirables d'une monothérapie. La présente invention prévoit des procédés et compositions à la fois pour le traitement et la prévention de maladies associées à la dégradation de la matrice

extracellulaire. Chacune de ces formes de réalisation est discutée à son tour ci-après.

La présente invention prévoit un procédé et une composition pour le traitement et la prévention de maladies dégénératives liées au collagène telles que le cancer et un grand nombre d'autres maladies en administrant à un sujet une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de fibrinolyse qui inhibe la conversion de procollagénase en collagénase provoquée par la plasmine et les radicaux libres. De cette manière, la destruction de la matrice extracellulaire, qui est essentiellement formée de collagène est réduite ou arrêtée.

Des inhibiteurs de fibrinolyse avantageux sont sans y être limités l'acide l'ε-aminocaproïque (EACA), la lysine, l'acide tranexamique (acide 4-aminométhylcyclohexane carboxylique), l'acide p-aminométhylbenzoïque (PAMBA), l'acide p-benzylamine sulfurique, l'ester méthylique d'α-N-acétyllysine, l'acide cis/trans-4-aminométhylcyclohexane carboxylique (1) (AMCHA), l'acide trans-4-aminométhylcyclohexane carboxylique (AMCA) et l'acide 4-aminométhyl-bicyclo-2,2,2-octane carboxylique (AMBOCA). Une quantité efficace d'un inhibiteur de fibrinolyse ou d'un mélange d'un ou plusieurs inhibiteurs de fibrinolyse peut également être utilisée. C'est ainsi que par la combinaison de deux ou plusieurs inhibiteurs de fibrinolyse, on peut accroître potentiellement l'effet thérapeutique, tout en diminuant la toxicité parce que les substances fibrinolytiques peuvent avoir des parcours cataboliques différents. De plus, les présents procédé et composition peuvent comprendre de l'ascorbate en combinaison avec les inhibiteurs de fibrinolyse. Tel qu'utilisé ici, le terme "ascorbate" désigne tout sel d'ascorbate pharmaceutiquement acceptable, notamment l'ascorbate de sodium, ainsi que l'acide ascorbique en tant que tel. D'autres substances utilisées dans le traitement des maladies cardio-vasculaires peuvent également être administrées conjointement, notamment des antioxydants, tels que le tocophérol, le

carotène, le sélénium, la N-acétylcystéine, le probucol et des substances apparentées, des vitamines, des provitamines et des oligo-éléments. Bien que l'ascorbate puisse être utilisé seul à cause de ses effets stimulants sur la synthèse de collagène, il est préférable lorsque l'on traite une maladie dégénérative préexistante de combiner l'ascorbate avec au moins un de chacun des inhibiteurs de fibrinolyse et antioxydants dans les dosages par kilogramme de poids de corps par jour (/kg de PC/j) prévus dans le Tableau 1. On notera que le Tableau 1 prévoit différentes gammes de concentrations pour chaque constituant, en fonction de ce que la composition doit être administrée oralement ou parentéralement. La variation des dosages est fonction de la variation de la gravité de la maladie. On notera par conséquent que si le sujet a fait l'objet d'un diagnostic à des stades avancés d'une maladie dégénérative particulière, les dosages à l'extrémité supérieure de cette gamme pourraient être utilisés. Toutefois, si l'on désire prévenir la dégradation de collagène avant l'apparition de symptômes importants, on peut utiliser les dosages à l'extrémité inférieure de cette gamme.

Ou bien, on peut utiliser une composition pharmaceutique identique à celle qui vient d'être décrite, mais en omettant l'ascorbate. Lorsque l'ascorbate et les inhibiteurs de fibrinolyse sont utilisés dans la même composition, ils peuvent être simplement mélangés ou peuvent être chimiquement combinés en utilisant des méthodes de synthèse bien connues en pratique, comme des composés dans lesquels l'ascorbate et l'inhibiteur sont liés de façon covalente ou forment des sels liés ionique-ment. Par exemple, l'ascorbate peut être lié de façon covalente à de la lysine ou d'autres acides aminés, ou à de l'acide ε-aminocaproïque par des liaisons ester. L'ascorbyl ε-aminocaproate ou l'acide ascorbylamino-méthylcyclohexane carboxylique sont des exemples de ce type. Sous cette forme, le fragment ascorbate peut s'avérer particulièrement efficace en empêchant également une peroxydation de lipides indésirable.

L'ascorbate et les inhibiteurs de fibrinolyse seuls ou en une combinaison quelconque peuvent être utilisés en même temps que d'autres agents utilisés dans le traitement chimiothérapeutique du cancer. Ces agents sont, sans y être limités, des composés appartenant aux groupes des dérivés antibiotiques, des antioestrogènes, des antimétaboliques, des hormones, des agents cytotoxiques, des dérivés de l'ypérite azotée ou des stéroïdes et des combinaisons de ceux-ci. Dans le cas d'une administration orale, on peut utiliser un support pharmaceutiquement acceptable et autre inerte. C'est ainsi que lorsqu'ils sont administrés oralement, les ingrédients actifs peuvent être administrés sous la forme de comprimés. Le comprimé peut contenir un liant tel que la gomme adragante, de l'amidon de maïs ou de la gélatine, un agent de désagrégation, tel que l'acide alginique et/ou un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium. Si une administration sous la forme d'un liquide est désirable, on peut utiliser des agents édulcorants et/ou aromatisants. Si l'administration se fait par injection parentérale, en solution saline isotonique, on peut utiliser une solution tamponnée à base de phosphate ou analogue comme support pharmaceutiquement acceptable.

De plus, on peut utiliser l'acide aminé proline, des sels de proline ou des analogues de proline synthétiques dans la prévention et le traitement des états pathologiques décrits dans ce brevet.

En dehors de son rôle comme inhibiteur de proline de liaison de Lp(a), il est également nécessaire à titre de composant d'acide aminé pour la synthèse de protéines. Le collagène et d'autres protéines matricielles extracellulaires sont particulièrement riches en résidus de lysine et proline, qui constituent environ 25% de la masse totale du collagène.

Alors que la proline, contrairement à la lysine, peut être synthétisée dans le corps, la vitesse de synthèse de cet acide aminé est

suboptimale dans les maladies chroniques. Dans ces stades pathologiques, lorsqu'il y a un excès de dégradation du collagène s'étalant sur des mois ou même des années de la synthèse de collagène et d'autres molécules matricielles extracellulaires, une disponibilité suffisante de proline devient un facteur critique, déterminant la production optimale de nouveau collagène et, par conséquent, confinant la progression des maladies.

Par conséquent, il est essentiel qu'une quantité appropriée de proline, de sels de proline et d'analogues de proline soit disponible dans le corps.

L'utilité d'utiliser des inhibiteurs de fibrinolyse dans le traitement du cancer, d'angiohématomes et d'autres maladies de ce type dépendra dans une certaine mesure de la santé générale du sujet, en particulier dans le cadre des états hyperfibrinolytiques. La majeure partie des inhibiteurs de fibrinolyse (à l'exception de la lysine) sont utilisés cliniquement pour traiter de tels états. Par conséquent, une surveillance de la coagulation et du système fibrinolytique du sujet est recommandée avant et après le traitement. On notera toutefois que des complications hémostatiques sont peu probables, puisque ces inhibiteurs de fibrinolyse sont d'une manière générale des inhibiteurs de protéase qui se sont également révélés inhiber la coagulation. Aoki N. et col. (1978) Blood 52:1-12. Une administration à long terme d'inhibiteurs de fibrinolyse nécessitera des formulations dans lesquelles les dosages des inhibiteurs de fibrinolyse se situent dans les gammes inférieures des dosages donnés dans le Tableau 1. Comme mentionné ci-dessus, l'ascorbate est connu comme stimulant la synthèse des prostaglandines et prostacyclines et abaissant les taux de thromboxane, en exerçant ainsi un effet antiagrégeant. Ces propriétés peuvent être particulièrement désirables en combinaison avec l'utilisation d'inhibiteurs fibrinolytiques pour contrecarrer d'éventuels effets secondaires coagulants.

L'ascorbate et les inhibiteurs de fibrinolyse décrits ci-dessus peuvent être administrés séparément. Une nouvelle optimalisation de l'effet thérapeutique peut être obtenue en utilisant une composition à libération retard pour atteindre des concentrations sériques relativement constantes de l'agent en fonction du temps.

Tableau 1

	Administration orale	Administration parentérale
Ascorbate :	5-500 mg/kg de PC/j	25-2500 mg/kg
EACA	1-1500 mg/kg de PC/j	mêmes quantités
Acide tranexamique	1-500 mg/kg de PC/j	mêmes quantités
Acide para-amino-méthyl benzoïque	1-500 mg/kg de PC/j	mêmes quantités
Lysine	1-1500 mg/kg de PC/j	mêmes quantités
Proline	1-1500 mg/kg de PC/j	mêmes quantités
Antioxydants :		
Tocophérol	0,1-500 UI/kg de PC/j	mêmes quantités
Carotène	0,1-10.00 UI/kg de PC/j	mêmes quantités
N-acétyl cystéine	0,1-5000 UI/kg de PC/j	mêmes quantités

Si l'on se réfère à la Fig. 3, on voit qu'un autre aspect de l'invention est la constatation que la Lp(a) est un corégulateur de la protéolyse provoquée par la plasmine impliqué de façon importante dans la transformation et la réparation tissulaire. Du fait de son homologie au plasminogène et à la plasmine, elle est un inhibiteur compétitif physiologique de la protéolyse provoquée par la plasmine. De plus,

l'apoprotéine(a) comporte plus de 100 liaisons disulfure et par conséquent sert d'antioxydant comme d'autres thiols protéiques.

Toutes les publications et les demandes de brevet citées dans la présente description sont incorporées ici à titre de référence tout comme si chaque publication ou demande de brevet individuelle était spécifiquement et individuellement indiquée à titre de référence. Il est à présent évident que les compositions et méthodes thérapeutiques de la présente invention utilisées pour la prévention et le traitement d'états pathologiques liés à une dégénération de la matrice extracellulaire montrent des améliorations importantes par rapport aux méthodes connues et on notera que bien que certaines formes de réalisation avantageuses aient été décrites et illustrées ci-dessus, d'autres formes de réalisation sont possibles sans sortir du cadre de la présente invention.

Légendes des figures

Figure 1

Plasmin Induced Proteolysis During Ovulation

Protéolyse provoquée par la plasmine au cours de l'ovulation

Hormones	Hormones
Follicle Cell	Cellule folliculaire
Plasminogen Activators	Activateurs de plasminogène
Plasmin	Plasmine
Plasminogen	Plasminogène
Procollagenase	Procollagénase
Collagenase	Collagénase
Collagen	Collagène
Degradation of Ovarien Stroma	Dégradation du stroma ovarien
Ovulation	Ovulation

Figure 2

Pathways of Disease Proliferation :

Plasmin and Free Radical Induced Degradation of Extracellular Matrix

Parcours de prolifération de maladies :

Dégradation provoquée par la plasmine et les radicaux libres de la matrice extracellulaire

Activated Macrophage	Macrophage activé
Cancer Cell	Cellule cancéreuse
Virally Transformed Cell	Cellule transformée viralement
Free Radicals	Radicaux libres
Plasminogen Activators (tPA,UK)	Activateurs de plasminogène (tPA, UK)
Plasmin	Plasmine
Plasminogen	Plasminogène
Procollagenase	Procollagénase
Collagenase	Collagénase
Collagen	Collagène
Degradation	Dégradation

Figure 3

Functions of Apoprotein(a) in Disease Containment

Fonctions de l'apoprotéine(a) dans le confinement d'une maladie

Activated Macrophage	Macrophage activé
Cancer Cell	Cellule cancéreuse
Virally Transformed Cell	Cellule transformée viralement
Free Radicals	Radicaux libres
apo(a)	apo(a)
Plasminogen Activators (tPA,UK)	Activateurs de plasminogène (tPA, UK)
Plasmin	Plasmine
Plasminogen	Plasminogène
Procollagenase	Procollagénase
Collagenase	Collagénase
Collagen	Collagène
Degradation	Dégradation
Substitutes Collagen	Produits de substitution Collagène

Figure 4

Therapeutic Synergism of Ascorbate and Protease Inhibitors in Containment of Disease

Synergisme thérapeutique d'ascorbate et des inhibiteurs de protéase dans le confinement d'une maladie

Activated Macrophage	Macrophage activé
Cancer Cell	Cellule cancéreuse
Virally Transformed Cell	Cellule transformée viralement
Free Radicals	Radicaux libres
Ascorbate	Ascorbate
Plasminogen Activators (tPA,UK)	Activateurs de plasminogène (tPA, UK)
Plasmin	Plasmine
Plasminogen	Plasminogène
Procollagenase	Procollagénase
Collagen	Collagène
LYSINE EACA AMCHA	LYSINE EACA AMCHA

REVENDICATIONS

1.- Composition pharmaceutique comprenant de l'ascorbate, au moins un inhibiteur de fibrinolyse et un support pharmaceutiquement acceptable, lesdits ascorbate et inhibiteur de collagénase de fibrinolyse étant en quantités suffisantes pour traiter des maladies dégénératives liées à la collagénase.

2.- Composition suivant la revendication 1, dans laquelle l'ascorbate est choisi dans le groupe comprenant les sels d'ascorbate pharmaceutiquement acceptables, l'acide ascorbique et leurs mélanges.

3.- Composition suivant la revendication 1, dans laquelle l'inhibiteur de fibrinolyse est au moins un membre du groupe comprenant la lysine, ou une composition choisie parmi les sels de lysine et les analogues synthétiques, et notamment l'acide ε-aminocaproïque, l'acide tranexamique, l'acide p-aminométhylbenzoïque, l'acide p-benzylamine sulfurique, l'ester méthylique d'α-N-acétyllysine, l'acide cis/trans-4-aminométhylcyclohexane carboxylique (1), l'acide trans-4-aminométhylcyclohexane carboxylique et l'acide 4-aminométhyl-bicyclo-2,2,2-octane carboxylique.

4.- Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle au moins un membre est choisi dans le groupe de la proline ou des sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci ou des analogues de proline synthétiques.

5.- Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, comprenant de plus au moins un antioxydant.

6.- Composition suivant la revendication 5, dans laquelle l'antioxydant est au moins un membre du groupe comprenant le tocophérol, le carotène, le sélénium, la N-acétylcystéine, le probucol et leurs mélanges.

7.- Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, comprenant des ingrédients actifs pour la prévention et le traitement de maladies dégénératives liées au collagène choisis dans le groupe comprenant les vitamines, les provitamines et les oligo-éléments.

FIGURE 1

Plasmin Induced Proteolysis During Ovulation

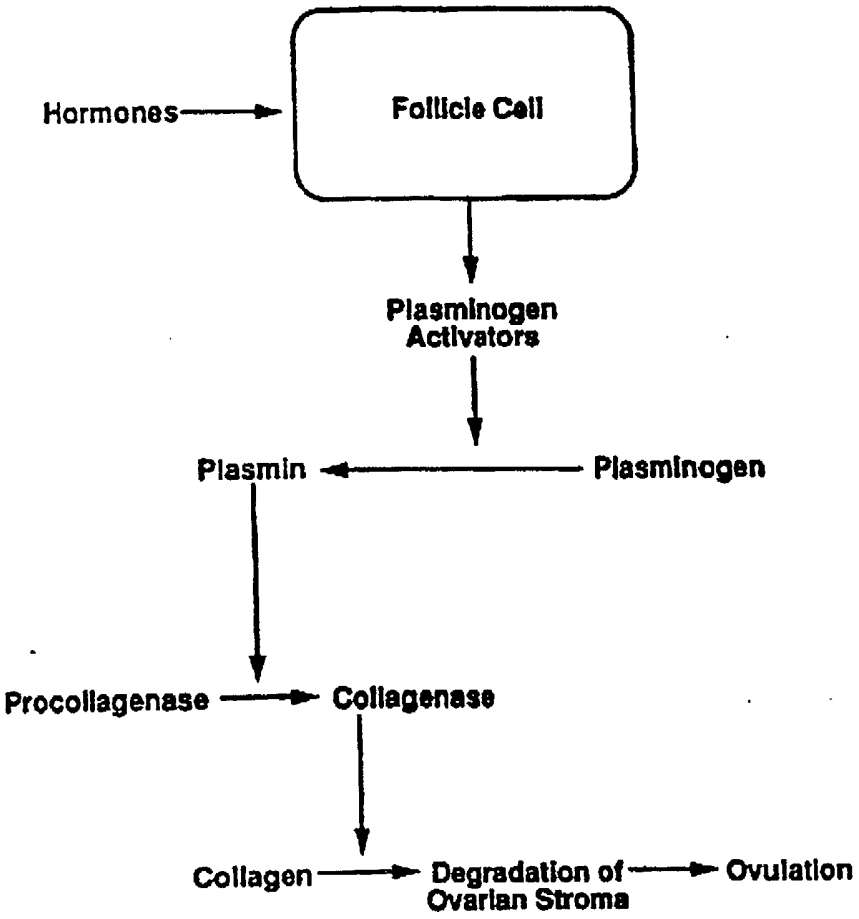


FIGURE 2

Pathways of Disease Proliferation: Plasmin and Free Radical Induced Degradation of Extracellular Matrix

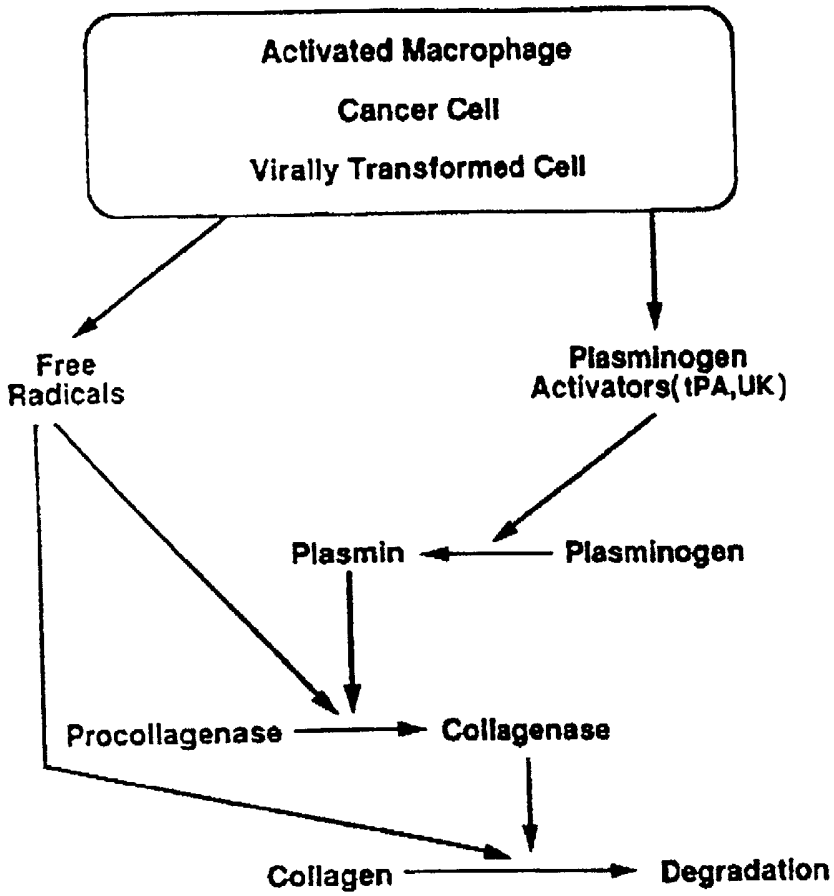


FIGURE 3

Functions of Apoprotein(a) in Disease Containment

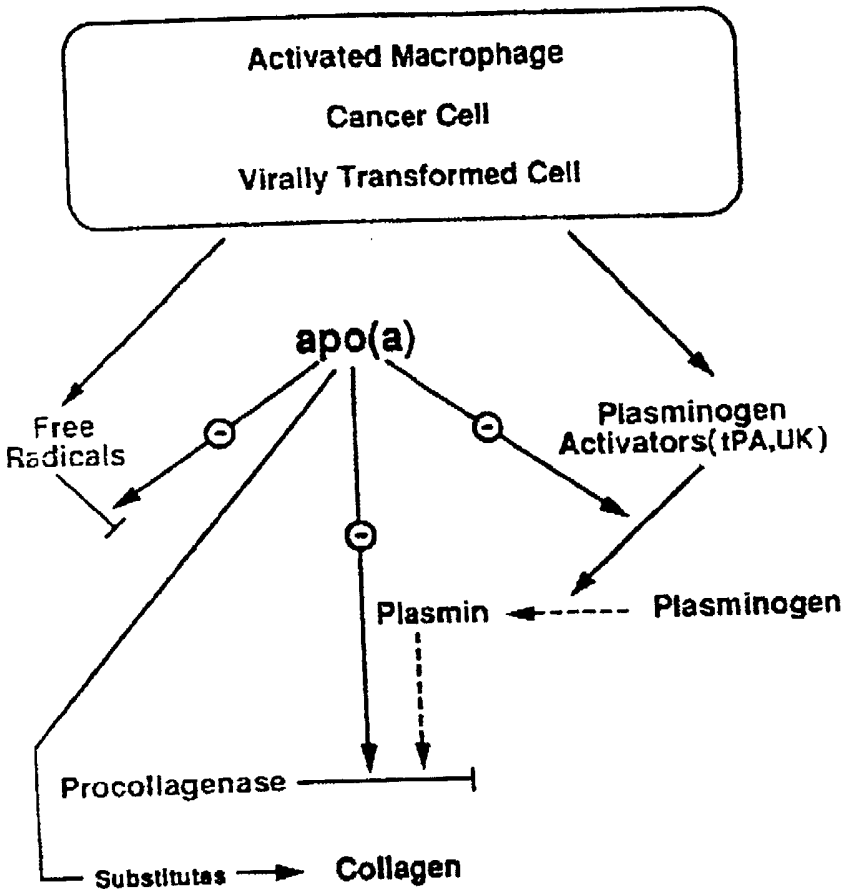
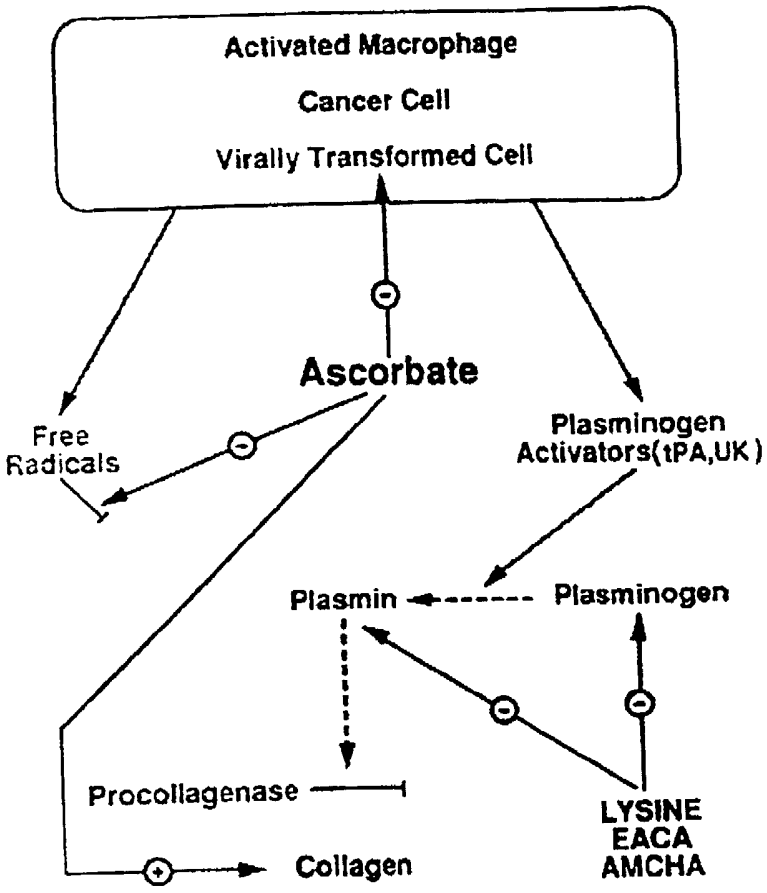


FIGURE 4

Therapeutic Synergism of Ascorbate and Protease Inhibitors In Containment of Disease



ABREGE

Composition pharmaceutique pour traiter les maladies dégénératives

Composition pour la prévention et le traitement de maladies ou d'états pathologiques liés à la dégradation de la matrice extracellulaire, comme les maladies dégénératives, en particulier l'athérosclérose, le cancer, les infections et autres maladies inflammatoires, comprenant des composés préférentiels choisi parmi la lysine, la proline, l'ascorbate et leurs dérivés et analogues synthétiques ainsi que des vitamines, des provitamines et des oligo-éléments.

Numero de la demande nationale

Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2 de la loi belge sur les brevets d'invention du 28 mars 1984

BO 8126
BE 200100041

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
X	US 5 198 465 A (DIOGUARDI FRANCESCO S) 30 mars 1993 (1993-03-30) * abrégé * * colonne 2, ligne 40-50; revendication 1 *	1-7	A61K31/195 A61K31/375 A61P35/00 //(A61K31/195, 31:375)
X	EP 0 891 771 A (HEALTH NOW INC) 20 janvier 1999 (1999-01-20) * abrégé; tableau 1 * * page 5 - page 6 *	1-4	
X	US 5 891 459 A (DZAU VICTOR J ET AL) 6 avril 1999 (1999-04-06) * abrégé; revendications 1-7; exemple 6 *	1-7	
X	US 5 650 418 A (RATH MATTHIAS ET AL) 22 juillet 1997 (1997-07-22) * abrégé * * colonne 4, ligne 14-20; tableau 1 * * colonne 4, ligne 59 - colonne 5, ligne 6; revendications 1-6 * & US 5 278 189 A (RATH MATTHIAS W ET AL) 11 janvier 1994 (1994-01-11)	1-4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7) A61K
A	DE 34 40 090 A (NOVO MED AG) 7 mai 1986 (1986-05-07) * abrégé *	1-7	
A	GB 2 268 871 A (BIO NUTRITIONAL HEALTH SERVICE) 26 janvier 1994 (1994-01-26) * page 9, alinéa 1; revendications 11-13,15-17 * * page 17 - page 18; revendication 16; exemples 1,16,20 *	1-7	

-/--

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
19 septembre 2001	Gonzalez Ramon, N

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

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

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPC FORM 1503 03.82 (P04C46)

Numero de la demande nationale

Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2 de la loi belge sur les brevets d'invention du 28 mars 1984

BO 8126
BE 200100041

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
A	GB 2 029 220 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 19 mars 1980 (1980-03-19) * abrégé * * page 3, colonne 2 * ---	1-7	
A	US 5 626 883 A (PAUL STEPHEN M) 6 mai 1997 (1997-05-06) * abrégé * * colonne 2, ligne 30-40; revendications 18,23,24; tableau B * ---	1-7	
A	KATZ E.A.: "Reduction of cholesterol and Lp(a) and regression of coronary artery disease: A case study." JOURNAL OF ORTHOMOLECULAR MEDICINE, (1996) 11/3 (173-179)., XP000972356 see conclusions * abrégé; tableau 1 * ---	1-10	
X	FR 2 753 098 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC) 13 mars 1998 (1998-03-13) * abrégé; revendication 6 * ---	1-4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)
X	WO 00 07607 A (KOSBAB JOHN V) 17 février 2000 (2000-02-17) * page 8 - page 9 * * page 18, alinéa 1; revendications 8,17 * ---	1-7	
E	WO 01 22958 A (AVANSIS LTD ;CAREY ADAM HENRY (GB); CAREY BEVERLY JANE (GB); HAYNE) 5 avril 2001 (2001-04-05) * page 6; revendications 6,7,9-11; exemple 1 * -----	1-7	

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
19 septembre 2001	Gonzalez Ramon, N

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

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

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BO 8126
BE 200100041

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

19-09-2001

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5198465	A	30-03-1993	AUCUN		
EP 0891771	A	20-01-1999	EP	0891771 A1	20-01-1999
			EP	1068868 A2	17-01-2001
US 5891459	A	06-04-1999	US	5428070 A	27-06-1995
			EP	0871376 A1	21-10-1998
			JP	2000506496 T	30-05-2000
			WO	9716983 A1	15-05-1997
			US	5852058 A	22-12-1998
			US	5861168 A	19-01-1999
			US	5945452 A	31-08-1999
			EP	1027834 A1	16-08-2000
			EP	0702518 A1	27-03-1996
			JP	8511530 T	03-12-1996
			WO	9428721 A1	22-12-1994
US 5650418	A	22-07-1997	US	5278189 A	11-01-1994
			US	5582801 A	10-12-1996
			AU	8416391 A	07-01-1992
			DE	69109676 D1	14-06-1995
			DE	69109676 T2	08-02-1996
			EP	0532706 A1	24-03-1993
			WO	9119488 A1	26-12-1991
			US	5230996 A	27-07-1993
DE 3440090	A	07-05-1986	DE	3440090 A1	07-05-1986
			AT	43243 T	15-06-1989
			DE	3570363 D1	29-06-1989
			WO	8602555 A2	09-05-1986
			EP	0199811 A1	05-11-1986
GB 2268871	A	26-01-1994	AU	4509993 A	31-01-1994
			WO	9401006 A2	20-01-1994
GB 2029220	A	19-03-1980	JP	1452975 C	10-08-1988
			JP	55035049 A	11-03-1980
			JP	61054007 B	20-11-1986
			AU	526207 B2	23-12-1982
			AU	5036879 A	13-03-1980
			CA	1134275 A1	26-10-1982
			CH	642541 A5	30-04-1984
			DE	2935709 A1	13-03-1980
			FR	2434622 A1	28-03-1980
			IT	1194844 B	28-09-1988
			NL	7906620 A ,B,	06-03-1980

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BO 8126
BE 200100041

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

19-09-2001

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
GB 2029220	A		SE	448679 B	16-03-1987
			SE	7907316 A	05-03-1980
US 5626883	A	06-05-1997	AU	2384695 A	10-11-1995
			WO	9528084 A1	26-10-1995
FR 2753098	A	13-03-1998	FR	2753098 A1	13-03-1998
			AU	734296 B2	07-06-2001
			AU	4211197 A	26-03-1998
			EP	0939654 A1	08-09-1999
			WO	9809653 A1	12-03-1998
			JP	2000517336 T	26-12-2000
			NO	991100 A	05-05-1999
WO 0007607	A	17-02-2000	AU	5334899 A	28-02-2000
			EP	1100517 A1	23-05-2001
			WO	0007607 A1	17-02-2000
WO 0122958	A	05-04-2001	AU	7436300 A	30-04-2001
			WO	0122958 A2	05-04-2001

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82