

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 901.749

N° 2.106 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 c

Correcteur de troubles métaboliques.

M. JEAN DE LAREBEYRETTE résidant en France (Yonne).

Demandé le 22 juin 1962, à 17 heures, à Paris.

Délivré par arrêté du 28 octobre 1963.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 48 de 1963.)

L'invention qui résulte de certains travaux confiés à M. Nguyen Van Thoai est relative à un correcteur de troubles du métabolisme cellulaire et plus particulièrement de ceux entraînant des maladies telles que les dysprotéïnémies alpha 2 (hémogliase, pléthores, collagénoses) et les dyslipémies (athéromateuses et d'insuffisance pancréatique exocrine).

Le médicament selon l'invention est essentiellement caractérisé par le citrate et/ou l'isocitrate de la 11-désoxy-17-hydroxycorticostérone et/ou par une composition contenant l'une au moins de ces substances.

L'association du citrate et/ou de l'isocitrate de la 11-désoxy-17-hydroxycorticostérone avec au moins une ose-phosphate de cette même cortisone est d'ailleurs douée de propriétés thérapeutiques particulières et a été décrite dans une demande déposée le même jour par le demandeur.

Le citrate (ou l'isocitrate) selon l'invention peut être préparé de la manière suivante :

Dans un ballon à deux tubulures muni d'un agitateur mécanique, on place un litre d'oxyde d'éthyle anhydre et l'on porte à -10°C ; on sature le liquide d'acide chlorhydrique gazeux sec; on ajoute alors 500 mg de 11-désoxy-17-hydroxycorticostérone et la quantité équimoléculaire d'acide nitrique (ou d'acide isocitrique), soit 277 mg.

On continue à faire passer du gaz chlorhydrique sec dans le mélange, tout en maintenant à -10°C , jusqu'à dissolution complète de la 11-désoxy-17-hydroxycorticostérone; la réaction d'estérification dure environ quatre à cinq heures.

L'oxyde d'éthyle est ensuite évaporé sous vide jusqu'à siccité; le résidu obtenu est trituré avec une nouvelle quantité d'oxyde d'éthyle et l'on évapore à nouveau ce solvant; ces opérations sont répétées plusieurs fois afin d'éliminer l'excès d'acide.

Le résidu final est desséché sous vide sur anhydride phosphorique et potasse; le produit sec ainsi obtenu est dissous dans l'acétone, précipité par

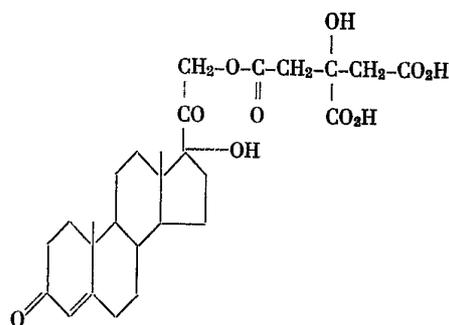
addition d'eau et filtré; cette opération est faite une nouvelle fois.

En opérant l'estérification à -10°C comme il a été décrit, on évite les réactions secondaires (en particulier de résinification de la 11-désoxy-17-hydroxycorticostérone), ce qui permet d'obtenir un produit pur avec un rendement important.

L'ester obtenu a un point de fusion égal à 196°C à 198°C ; il donne une fluorescence rouge carmin avec l'acide sulfurique concentré; l'analyse élémentaire donne pour formule brute $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_{10}$, ce que confirme la théorie; les proportions pondérales des éléments sont :

Élément	Théorique	Expéri- mental
	%	%
C.....	62,10	65,00
H.....	6,92	7,50
O.....	30,77	30,20

La formule de l'ester citrique peut être représentée par :



tandis que celle de son isomère, l'ester isocitrique peut se schématiser de la façon suivante :

TABLEAU 3

Viscosité	4,9
α_2 euglobulines	56
β euglobulines	50
Lipides totaux	8,40 g
β lipoprotéines	61 %
α lipoprotéines	14 %
γ lipoprotéines	25 %
Taux de prothrombine	90 %
Amylasémie	133
Pouvoir cholestérolytique	- 11 %
Urée	0,55 g
Uricémie	0,04 g

Exemple 2. — Le malade est un hémogliasique de 42 ans qui a déjà eu deux accidents de voiture par endormissement au volant après les repas; son activité sexuelle est considérablement diminuée depuis l'âge de 40 ans; il est hypotendu (10/4); il souffre de tachycardie, de dyspnée en cas d'effort, de sciatique par arthrose L-5, S-1, de dyspepsie, de sciatalgie, d'inappétence.

Avant traitement l'état biologique de ce malade pouvait s'analyser de la façon suivante :

TABLEAU 4

Viscosité	5,5
Urée	0,25 g
Pouvoir cholestérolytique	+ 15 %
α_2 euglobulines	72
β euglobulines	64
Glycémie	0,960

Le sujet est alors soumis à la médication suivante : médicament B : comprimés de 1 g dosés à 2 mg

d'isocitrate de 11-désoxy-17-hydroxycorticostérone, à raison de 2 comprimés chaque jour (1 à chaque repas).

Au bout de trois mois de traitement les résultats sont les suivants :

TABLEAU 5

Viscosité	5
Urée	0,31
Pouvoir cholestérolytique	+ 18 %
α_2 euglobulines	61
β euglobulines	45
Glycémie	1,020

Après une durée totale de cinq mois et demi de traitement, on a obtenu les résultats ci-dessous :

TABLEAU 6

Viscosité	4,5
Urée	0,36
Pouvoir cholestérolytique	+ 12 %
α_2 euglobulines	49
β euglobulines	27
Glycémie	0,960

Les somnolences ont complètement disparu après quinze jours de traitement; la tension artérielle est remontée à 12/6 au bout de cinq mois et à 13/8 au bout de six mois de traitement; la sciatique s'est estompée en trois ou quatre jours et a disparu après trois semaines de traitement.

Le malade qui avait des dyspepsies flatulentes digère bien et son appétit s'est accru de façon telle qu'il est obligé de déjeuner le matin, ce qui ne lui était pas arrivé depuis trois ans.

Son sommeil et son activité sexuelle sont également devenus normaux.

RÉSUMÉ

La présente invention a pour objet :

[2.106 M]

— 4 —

1° Un correcteur de troubles métaboliques, particulièrement efficace pour le traitement des dysprotéïnémies alpha 2 et des dyslipémies (athéromateuses et d'insuffisance pancréatique exocrine), caractérisé en ce qu'il comprend essentiellement le citrate et/ou l'isocitrate de la 11-désoxy-17-hydroxycorticostérone;

2° Un correcteur suivant le paragraphe 1° se présentant sous forme de comprimés dosés de 0,5 à 5 mg de 11-désoxy-17-hydroxycorticostérone.

JEAN DE LAREBEYRETTE

Par procuration :

BREVATOME

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— *Brevet français (B.S.M.) n° 834 M.*