D. 5o.666

Brevet N° 81464
du 5 juillet 1979
Titre délivré : 21 AVR. 1980

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Monsieur le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Industrielle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: CONRAD LIMITED, The Banck House, Frederick Street, à NASSAU (Bahamas), représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire (1) (2)

dépose ce cinq juillet 19oo soixante-dix-neuf (3)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Procédé d'obtention d'une fraction polaire naturelle dotée d'activité anti-psoriasique". (4)

A61K/C07G

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de NASSAU le 25 juin 1979
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;
4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le 5 juillet 1979

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet déposée(s) en (7) Espagne
le 7 juillet 1978 (No. 471.572) (8)

au nom de la déposante (9)

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bld. Royal (10)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois.

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

5 juillet 1979

à 15 heures

Pr. le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
p. d.

Gouvernement du G.-D. de Luxembourg — Propriété Industrielle

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

1.- Francisco Ramon Alvarado SALGADO, Apto. 14-77, à TEGUCIGALPA (Honduras)

2.- Bianca Zoila Ney RIVERA, Apto. 14-77, à TEGUCIGALPA (Honduras)

3.- Antonio Horvath SUMI, Mª Luisa Santander - 01-91 - Dpto. 2, à SANTIAGO, Chile

REVENDICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~du modèle d'utilité~~

En ESPAGNE

Du 7 JUILLET 1978

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de : CONRAD LIMITED

pour : "Procédé d'obtention d'une fraction polaire naturelle dotée d'activité anti-psoriasique".

RESUME DE L'INVENTION

La présente invention concerne l'obtention d'une fraction polaire naturelle dotée d'activité anti-psoriasique, par extraction des feuilles et rhizomes de diverses fougères.

ANTECEDENTS DE L'INVENTION

Pour lutter contre la psoriasis comme maladie et contre les problèmes dermatologiques du même type inclus dans le terme de parapsoriasis, on ne dispose jusqu'à présent, malgré les progrès de la thérapeutique, d'aucun médicament capable d'améliorer, et encore moins de guérir, le malade qui en souffre.

La connaissance de cette maladie est très ancienne et les nombreux essais de traitement ont tous donné, finalement, des résultats très médiocres et, ce qui est plus grave, utilisent dans la plupart des cas des drogues ou des médicaments qui peuvent, dans un court délai, être funestes pour le patient.

De façon curieuse, on revient actuellement aux traitements anciens du fait qu'ils sont inoffensifs et permettent au malade d'obtenir un certain soulagement de symptômes, bien qu'ils ne permettent jamais sa guérison ou, tout au moins, une amélioration notable.

Le problème s'aggrave chaque jour du fait que le nombre de patients psoriasiques ne fait qu'augmenter. D'où l'hypothèse qu'il s'agit d'un problème de transmission génétique qui, chez les descendants, se manifeste de façon franche ou larvée ou, tout au moins, restera latent, et se manifestera seulement dans ce dernier cas lorsque se conjugueront des facteurs pathologiques qui

déclencheront son apparition.

Toute la surface du corps est affectée et l'un des emplacements principaux se situe au niveau du cuir chevelu sous forme de "pellicules" auxquelles, au commencement, le malade ne prête pas attention, jusqu'au jour où il découvre que de nombreuses années se sont écoulées et que, malgré quelques traitements locaux, son problème a empiré. La présence de "pellicules" lorsque la psoriasis affecte d'autres régions dermiques, est observée dans 90% des cas. De la même façon que la maladie ne respecte aucune zone de la surface du corps, elle n'a pas non plus de préférence spéciale pour un âge déterminé du patient. C'est ainsi que sont atteints aussi bien des nouveaux-nés que des personnes âgées dans la sixième ou la septième décade de leur vie.

Son extension géographique est universelle et elle ne respecte aucune race, bien que son incidence est peut-être plus faible chez la race noire.

Sa complication la plus fréquente est l'arthropathie mais, à la longue, elle affecte aussi des tissus nobles comme le tissu hépatique et le tissu rénal.

En synthèse : la psoriasis et la parapsoriasis sont des tableaux pathologiques dont le diagnostic est très facile bien qu'il soit indispensable d'effectuer un diagnostic anatomico-pathologique. Son incidence augmente chaque jour. De façon prudente, on dit que 1% de la population du globe en souffre. Jusqu'à présent, il n'existe aucun médicament efficace et les palliatifs sont la seule arme dont dispose le malade.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

On a trouvé que la fraction polaire naturelle, isolée du rhizome et des feuilles de Dryopteris crassirhizoma, Polypodium vulgare, Linn, Polypodium leucotomos, Phlebodium decumanum, Cyathea taiwaniana et les rhizomes de Polypodium aureum Linn et Polypodium triseriale, ont des propriétés curatives pour le traitement des patients psoriasiques et parapsoriasiques des deux sexes et de tous âges. Ceci s'applique en outre aux dérivés : Esters, Amides, etc. On a traité plus de 300 malades psoriasiques par voie orale avec des doses peu importantes, par exemple 5 milligrammes par jour et par kilo de poids. Le traitement, prolongé pendant 3 mois a permis de blanchir complètement 80% des patients, approximativement. Un groupe de 50 patients a été soumis à une expérience réalisée avec la méthode aveugle double qui a démontré l'efficacité du médicament en comparaison avec le placebo utilisé de la même façon, avec la même présentation et les mêmes caractéristiques organoleptiques. Ces fractions et leurs dérivés ont été utilisés dans toutes les formes de psoriasis et dans différents états de gravité de ce tableau pathologique.

Du point de vue toxicologique, on n'a observé aucun effet. Durant les 12 années de recherche, les examens du sang, de la moelle osseuse, les examens de fonctionnement rénal ou hépatique ainsi que les analyses d'urine n'ont jamais indiqué d'altération. En suivant les normes de la F.D.A. des Etats-Unis et en accord avec "Guidelines for reproduction Studies for Safety Evaluation of Drugs for Human Use", ces composés n'ont pas modifié la fertilité, tant chez les rats et souris que

chez les autres mammifères (chien), et on n'a pas non plus observé d'effet tératogène chez 4 générations de rats et de souris et 2 générations de chiens.

On n'a pas non plus observé d'activité carcinogénétique. Ces études ont été réalisées sur des rats en leur administrant une dose quotidienne d'un milligramme par kilo de poids et par voie orale, pendant 24 semaines. Les animaux ont été sacrifiés à partir de la septième semaine, avec et sans implantation de perle de verre dans la vessie urinaire. Les méthodes utilisées dans ces études sont décrites par Jull, J.W. Brit, J. Cancer, 5 328 (1951), et l'évaluation statistique utilisée est décrite par Arcos et collaborateurs, Chemical Induction of cancer, Pág. Academia Press Inc., New York, (1963).

Le mécanisme d'action de la fraction polaire agit par :

a) Augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire aux sucres tels que glucose, saccharose, fructose et aminoacides de type valine, lysine et autres en moindre quantité.

b) Augmentation de la capacité d'activité des transporteurs de membrane cellulaire.

c) Augmentation d'échange d'eau au niveau de la membrane cellulaire.

d) On a observé une augmentation d'activité des hépatocytes, probablement en rapport avec ce qui précède ce qui explique son grand effet métabolique.

e) Augmentation de l'activité de croissance et maturation du collagène.

Le produit ne présente aucune activité stéroïde. En ce qui concerne son effet sur les autres organes et systèmes, il présente un effet bradicardisant similaire à celui des produits à base de digitale, peut-être en raison de son action sur les membranes cellulaires myocardiaques.

La méthode selon l'invention permet de réaliser l'extraction, avec un rendement industriel, de la fraction polaire des parties de la plante indiquées plus haut et en quantités utiles pour l'utiliser dans la préparation de compositions pharmaceutiques. Pour obtenir un rendement optimum, les feuilles doivent être recueillies lorsque les jeunes sporanges se sont déjà développés.

La méthode selon l'invention comporte les phases suivantes :

SECHAGE.-

Les rhizomes doivent être divisés en morceaux de 2 à 3 cm environ ; les feuilles sont séchées dans l'état où elles sont recueillies; le séchage se fait de façon continue en introduisant la matière première dans un sécheur d'un modèle adéquat, constitué par exemple par une toile métallique tournante d'environ 5 cm de hauteur et 25 m de long, qui se déplace à l'intérieur d'un compartiment chauffé à une température non supérieure à 70ºC. En réglant la vitesse de la toile métallique tournante, on peut sécher environ une demi-tonne de matière humide par heure.

MOUTURE.-

La matière sèche (humidité résiduelle inférieu à 8%) est moulue dans un moulin à disque réglé pour

obtenir des particules de 2 mm.

EXTRACTION-EVAPORATION.-

Ces opérations peuvent être réalisées dans n'importe quel dissolvant (constante diélectrique de 1,890 à 9,08), de préférence du méthanol avec un rapport volumétrique de 1 : 4.

On évapore et l'on obtient un résidu qui correspond au 1/5 du volume d'origine.

PURIFICATION

1. Le résidu semi-solide des opérations d'extraction et d'évaporation est distribué dans le système de solvants non miscibles, N-hexane/eau (10 : 4) et on laisse reposer dans des séparateurs pendant la nuit. Les lipides et les résines sont rejetés dans la phase héxane.

2. On fait passer la solution aqueuse séparée et filtrée à travers une résine d'échange ionique.

3. On ajoute $Ca(OH)_2$ jusqu'à neutralisation.

4. Sur la solution précédente, on ajoute du charbon activé jusqu'à ce que la solution soit clarifiée.

5. Cette solution est évaporée jusqu'au 1/10 du volume d'origine et on précipite dans un liquide organique anhydre miscible avec de l'eau, par exemple de l'alcool absolu.

6. Le précipité est filtré par aspiration pour donner une première masse sous forme de poudre et les eaux mères sont évaporées de nouveau pour obtenir une seconde masse sous forme de poudre.

Cette poudre est séchée sous vide jusqu'à ce qu'elle soit très blanche.

"La seconde masse cristalline blanche qui fait

l'objet de la présente invention, n'est pas une substance chimique définie mais une préparation de composition imposée par la nature de la drogue utilisée et par les méthodes d'extraction et de purification.

La présence de D-glucose et D-fructose en quantité totale de 70% résulte d'essais qualitatifs usuels, ainsi que de l'isolement et de la caractérisation complète des dérivés acétylés correspondants. D'autre part, la présence de composés acides difficilement séparables des sucres a été démontrée, tant par chromatographie que par des méthodes spectroscopiques usuelles".

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préparées en doses conventionnelles par incorporation de la fraction polaire à des véhicules pharmaceutiques, selon les pratiques pharmaceutiques acceptées. Les compositions pharmaceutiques résultantes constituent les objets de l'invention. L'ingrédient actif, c'est-à-dire la fraction polaire, est présent dans les compositions de la présente invention en quantité suffisante pour produire une activité anti-psoriasique.

De préférence, les compositions selon l'invention contiennent l'ingrédient actif en une proportion de 10 à 100 mg approximativement par dose unitaire. Le véhicule pharmaceutique peut être, par exemple, un solide ou un liquide. A titre illustratif de véhicules solides on peut mentionner la lactose, le stéarate de magnésium, la terra alba, la saccharose, le talc, l'acide stéarique

la gélatine, l'agar, la pectine, la gomme arabique, l'aérosil et produits similaires.

A titre illustratif de véhicules liquides, on peut citer les alcools (comme l'éthanol ou le propylène glycol), l'eau contenant un agent solubilisant comme le polyéthylène glycol, l'huile d'arachide, l'huile d'olive et produits similaires. Le véhicule ou le diluant peut comporter un agent retardant comme le monostéarate de glycérile ou le distéarate de glycérile, seul ou avec une cire.

On peut utiliser une grande variété de formes pharmaceutiques. C'est ainsi que si l'on utilise un véhicule solide, la préparation peut être transformée en tablettes, introduite dans une capsule de gélatine dure sous forme de poudre ou de granulé ou présenter la forme de trochisque ou de noix. La quantité de véhicule solide peut varier dans de grandes limites mais, de préférence, elle est d'environ 25 mg à 300 mg. Si l'on utilise un véhicule liquide, la préparation peut prendre la forme de sirop, émulsion, capsule de gélatine molle, suspension ou solution liquide, ou une forme injectable stérile pour utilisation parentérale, par exemple dans une ampoule.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention, en suspensions ou solutions liquides, ne comportent pas les suspensions ou solutions liquides simples de l'ingrédient actif dans les dissolvants communs non appropriés pour l'administration interne dans le but de produire l'activité pharmacologique désirée.

Une dose unitaire sous forme de tablette, capsule, trochisque, noix, suspension liquide ou liquide

injectable stérile pour administration interne, dans le but de produire une activité psoriasique, constituée par un véhicule pharmaceutique et la fraction polaire en quantité suffisante pour produire cette activité, constitue également un objet de l'invention.

La voie d'administration peut être orale ou parentérale mais, de préférence, orale. De préférence, l'ingrédient actif sera administré selon un régime de dosage journalier d'environ 50 à 900 mg, et de préférence un régime compris entre 100 et 300 mg. Il est avantageux d'administrer des doses égales 1 à 4 fois par jour. Lorsque l'administration est réalisée comme il est indiqué plus haut, on obtient l'activité anti-psoriasique.

Etant donné que la psoriasis est une infection chronique, insidieuse et dotée d'une étiopathogénie génétique, il est préférable d'utiliser la forme de capsules ou de tablettes pour maintenir des concentrations sanguines stables permettant une action continue du médicament. Sans aucun doute, quand on fait des crises aigües de psoriasis, provoquées par d'autres médicaments, comme c'est le cas des stéroïdes ou en raison de la maladie elle-même, on peut recourir à l'injection intraveineuse ou au goutte-à-goutte continu en sérum afin de couper la crise.

Il convient également d'indiquer que chez les enfants on a utilisé la forme de gouttes ou d'émulsion pour des raisons évidentes et, dans le cas d'adultes présentant des problèmes de tube digestif supérieur, on peut recourir également à l'utilisation de suppositoires

Les compositions pharmaceutiques sont préparée

par des techniques conventionnelles telles que mélange, granulage, et compression lorsque c'est nécessaire, ou en mélangeant et dissolvant les ingrédients appropriés pour les compositions désirées.

Les exemples suivants illustrent l'invention :

EXEMPLE 1

Pendant une heure et demie, on extrait 12 kg de feuilles sèches, moulues jusqu'à la maille 10 (2,5 mm) avec 48 litres d'éthanol à 95%, à 70ºC.

Le produit évaporé est recueilli dans un mélange de n-hexane/eau (15 : 10 litres) et on laisse reposer pendant la nuit dans un séparateur. On rejette la phase hexane et on filtre la phase aqueuse.

On fait passer le filtrat dans une colonne d'échange qui est neutralisée ensuite avec de l'alcali.

La solution ainsi neutralisée est clarifiée et évaporée presque à sec sous vide modéré, pendant 48 heures. (rendement : environ 150 g).

Le solide sec est dissout de nouveau dans du méthanol et on laisse cristalliser à 4ºC pendant la nuit.

EXEMPLE 2

On extrait pendant 16 heures avec du n-hexane, à la température ambiante, 36 kg de plante sèche, moulue dans un moulin à disques de maille 10 (2,5 mm). La solution hexanique est concentrée et on laisse le tout, mélangé avec de l'eau, dans un séparateur pendant la nuit. La phase hexane est rejetée et la phase aqueuse est évaporée.

Le résidu est recueilli dans de l'éthanol chaud en quantité suffisante pour produire un extrait saturé.

La solution est filtrée, mélangée à la phase aqueuse, et on la fait passer dans une colonne d'échange.

Ensuite, la solution est neutralisée et clarifiée et on l'évapore presque à sec.

Le solide est dissout de nouveau dans de l'éthanol à 70% et on laisse cristalliser à température ambiante durant la nuit. Les cristaux sont rejetés et le liquide qui surnage est évaporé (rendement : 180 g) et l'on sèche sous vide.

EXEMPLE 3

On extrait de façon continue avec du chloroforme à la température ambiante 12 kg de rhizomes secs, moulus dans un moulin à disque de maille numéro 10 (2,5 mm).

On concentre et on dissout de nouveau dans n-hexane/eau.

On rejette la phase hexane et on évapore la phase aqueuse.

Le résidu des rhizomes extraits est recueilli dans du méthanol chaud et on laisse en contact pendant 16 heures. On filtre et on fait passer dans une colonne d'échange.

L'extrait est neutralisé et est clarifié avant de l'évaporer et de le mettre à cristalliser dans de l'éthanol à 95% pendant la nuit. Les cristaux sont rejetés et le liquide qui surnage est évaporé et séché ensuite sous vide (rendement 84 g).

EXEMPLE 4

On extrait à reflux, pendant une heure et demi 12 kg de plante moulue et sèche (maille 10, 2,5mm), avec

du méthanol à 90%, à 70°C.

L'extrait est filtré, évaporé et est ajouté à un mélange d'hexane/eau (3 : 2) ; on laisse reposer pendant la nuit et on rejette ainsi l'hexane en filtrant et en évaporant la phase aqueuse.

Le résidu est dissout dans de l'éthanol chaud à 90% et on fait passer dans une colonne d'échange.

L'extrait est neutralisé et évaporé jusqu'au dixième de son volume d'origine et est mis à cristalliser à froid.

On filtre, on rejette les cristaux et le liquid qui surnage est séché et placé sous vide (Rendement 240-250 g).

Les exemples de préparations pharmaceutiques qu suivent sont donnés à titre illustratif de l'invention et sans aucun caractère limitatif.

EXEMPLE 1

INGREDIENTS	QUANTITES
Fraction Polaire	40 mg
Lactose	60 mg

Les ingrédients sont mélangés, tamisés et introduits dans des capsules de gélatine dure. On administre trois fois par jour une capsule préparée de la façon décrite plus haut.

EXEMPLE 2

INGREDIENTS	QUANTITES
Fraction Polaire	60 mg
Amidon	60 mg
Talc	5 mg
Kaolin	5 mg

Polyvinylepyrrolidone 5 mg

La fraction et l'amidon sont mélangés et granulés avec une solution de gélatine à 10% contenant la polyvinylpyrrolidone. Les granulés sont tamisés, séchés et mélangés ensuite avec le kaolin, le talc, et sont tamisés et transformés ensuite en comprimés.

Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées par l'Homme de l'Art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemple non limitatif sans sortir du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

Procédé d'obtention de fraction polaire naturelle dotée d'activité anti-psoriasique, par extraction des rhizomes et feuilles de Dryopteris crassirhizoma, Polypod vulgare, Linn, Polypodium leucotomos, Phlebodium Decumanu J. Smith, Polypodium decumanum, Cyathea taiwaniana et des rhizomes de Polypodium aureum Linn et de Polypodium trise riales, caractérisé en ce que l'on coupe les rhizomes en morceaux de 2 à 3 cm et l'on soumet les morceaux de rhizomes et les feuilles à une opération de séchage conti nu, à une température non supérieure à 70ºC ; le matériel sec, qui présente une humidité résiduelle inférieure à 8% étant soumis ensuite à une opération de mouture pour former des particules de jusqu'à 2 mm de diamètre, avec une densité d'environ 0,1 - 0,80 ; on produit l'extractio avec un solvant doté d'une constante diélectrique compris entre 1,890 et 9,08, on évapore le dissolvant et on purif le résidu ; on recueille le résidu semi-solide de l'extra dans un mélange de n-hexane/eau (10 : 4), en laissant

reposer pendant la nuit dans un séparateur et en séparant la phase aqueuse que l'on fait passer à travers une résine d'échange, et on ajoute $Ca(OH_2)$, jusqu'à neutraliser la solution, à laquelle on ajoute du charbon actif jusqu'à ce que la solution soit clarifiée, et on évapore cette dernière jusqu'au 1/10 de son volume d'origine en précipitant avec de l'alcool absolu, de telle façon que le précipité puisse être filtré par aspiration en évaporant de nouveau l'eau pour obtenir une seconde quantité de poudre, qui est séchée sous vide jusqu'à obtenir un solide extrêmement blanc.