

PH. DESCOURTIEUX  
Ing. Civ. Ge. Mme - C.B.I.

A. COMBE

Ing. ENSIC Doct. de Sc. - C.B.I.

H. HASENRADER

Ing. Mines LEOBEN - ENSPM - C.B.I.

G. DASSAS

Doct. en Droit de la Propr. Ind.

J. J. JOLY

Ing. ESE - C.B.I.

GERANTS ASSOCIES



cabinet beau de loménie

CONSEILS EN PROPRIETE INDUSTRIELLE. BREVETS. MARQUES ET MODELES  
MANDATAIRES AGREES AUPRES DE L'OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Paris, le 22 novembre 1988

55, RUE D'AMSTERDAM

75008 PARIS

TÉL. (1) 42.80.64.68

TÉLEX 650476 (PARIS)

ÉLÉCOPIEUR (1) 48.74.37.60

CCP 1422 47X PARIS

LABORATOIRES DOLISOS

62, Rue Beaubourg

75003 PARIS

A l'attention du Docteur DORFMAN

BUREAU DE LYON

99, GRANDE-RUE

DE LA GUILLOTIERE

69007 LYON

TÉL. 78.72.40.46

TÉLEX 300159

C. ROPITAL BONVARLET  
Ingénieur - C.B.I.

Vos réf.

Nos réf. 03/MLR/SMB - H 20 669 - cas 2

Messieurs,

Comme suite à vos instructions, nous avons l'avantage de vous informer que nous avons déposé votre demande de brevet dans les conditions suivantes :

BUREAU DE MARSEILLE

14, RUE RAPHAEL

13008 MARSEILLE

TÉL. 91.76.55.30

TÉLEX 420604

H. AZAÏS  
Ing. Civ. Mines - C.B.I.  
R. MORETTI  
Diplômé CEPI

AU NOM DE : LABORATOIRES DOLISOS

TITRE : Nouvelle utilisation d'Euphorbia Hirta en thérapeutique (anxiolitique)

PAYS : FRANCE

N° DE DEPÔT : 88 15 033

DATE DE DEPÔT : 18 novembre 1988

OBSERVATIONS : } La procédure d'examen a été déclenchée au moment du dépôt

PIECES JOINTES : texte tel que déposé  
récépissé de dépôt  
note de débit.


ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 30 634 ep1

Cote : B 1 VIII 11

18 SEP. 1990

Veillez agréer, Messieurs, nos sincères salutations.

  
Martine LE ROUX



cabinet beau de loménie

CONSEILS DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE, BREVETS, MARQUES ET MODÈLES  
MANDATAIRES AGRÉÉS AUPRÈS DE L'OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

PH. DESCOURTIEUX  
Ing. Civ. Gie Mms C.B.I.

A. COMBE

Ing. ENSIC Doct. ès Sc. C.B.I.

H. HASENRADER

Ing. Mines LEOBEN ENSPM C.B.I.

G. DASSAS

Doct. en Droit de la Propr. Ind.

J. J. JOLY

Ing. ESE C.B.I.

ASSOCIÉS

55, RUE D'AMSTERDAM  
75008 PARIS

TÉL. (1) 42.80.64.68

TÉLEX 650476 (PARIS)

TÉLÉCOPIEUR (1) 48.74.37.60

CCP 1422 47X PARIS

BUREAU DE LYON  
99, GRANDE-RUE  
DE LA GUILLOTIÈRE

69007 LYON

TÉL. 78.72.40.46

TÉLEX 300159

C HOPITAL BONVARLET

Ingénieur C.B.I.

J.M. THIBAUT

M.S.T. Angers CEIPI

BUREAU DE MARSEILLE  
14, RUE RAPHAËL

13008 MARSEILLE

TÉL. 91.76.55.30

TÉLEX 420604

H. AZAÏS

Ing. Civ. Mines C.B.I.

R. MORETTI

Diplômé CEIPI

BUREAU DE LILLE  
104, RUE NATIONALE  
59800 LILLE

TÉL. 20.54.10.54

TÉLEX 120552 P

TÉLÉCOPIEUR 20.57.96.96

J.C. HENNION

Ing. H.E.I. CEIPI

## Demande de Brevet d'Invention

AU NOM DE : LABORATOIRES DOLISOS

TITRE : Nouvelle utilisation d'Euphorbia Hirta en thérapeutique (anxiolitique)

TITRE ABRÉGÉ : EUPHORBIA HIRTA anxiolitique

PAYS : FRANCE

N° DE DEPOT : 88 15 033

DATE DE DEPOT : 18 novembre 1988

OBSERVATIONS :

BREVET D'INVENTION

Titre : Nouvelle utilisation d'EUPHORBIA HIRTA L. en thérapeutique.

Inventeurs : LANHERS Marie-Claire  
FLEURENTIN Jacques  
CABALION Pierre  
PELT Jean-Marie

Déposant : LABORATOIRE DOLISOS

ABREGE

La présente invention a pour objet l'utilisation d'EUPHORBIA HIRTA L. pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des troubles fonctionnels et manifestations somatiques liés à l'anxiété.

Nouvelle utilisation d'EUPHORBIA HIRTA L. en thérapeutique.

La présente invention a trait à une nouvelle utilisation en thérapeutique de la plante EUPHORBIA HIRTA L. (synonyme :  
05 EUPHORBIA PILULIFERA).

Cette plante est une euphorbiacée appartenant à la sous section des Hypericifoliae selon les études chimiotaxonomiques.

EUPHORBIA HIRTA occupe déjà une place privilégiée dans diverses pharmacopées, notamment d'Asie orientale et d'Afrique  
10 tropicale.

Elle est utilisée sous diverses formes, pour traiter de nombreuses affections, en particulier, gastrointestinales, hépatiques, cardiaques, respiratoires, génitales. Diverses parties de la plante peuvent être utilisées (plante entière, parties  
15 aériennes, racines, sommités fleuries, feuilles, latex), de diverses façons (en usage externe ou interne, plante fraîche ou cuite, macérat, décocté...).

Les indications thérapeutiques traditionnelles, attribuées à la plante entière, administrée sous forme de décoction en usage interne, sont :  
20

- diarrhées, coliques - amoebiose, helminthiase - lithiase rénale - ictère - asthme, bronchite, toux - troubles du sommeil - fièvre - troubles de la lactation, dysménorrhée.

On a notamment décrit dans la demande de brevet  
25 FR 2 607 006 l'utilisation d'EUPHORBIA HIRTA comme cicatrisant et/ou désinfectant intestinal.

Cette plante est également indiquée en homéopathie dans le traitement de la dysenterie et des affections respiratoires, telles que l'asthme. Elle est, dans ce cas particulier, utilisée  
30 sous forme de préparation hydroalcoolique (teinture mère).

La Demanderesse préconise présentement une nouvelle utilisation d'EUPHORBIA HIRTA, pour l'obtention de nouveaux anxiolitiques.

Elle a, en effet, mis en évidence les propriétés  
35 sédatives en neuropsie d'EUPHORBIA HIRTA.

Plus précisément, la présente invention concerne l'utilisation d'EUPHORBIA HIRTA L. pour la préparation de compositions pharmaceutiques, destinées au traitement des troubles fonctionnels et manifestations somatiques liés à l'anxiété.

05 Aux fins de l'invention -obtention de nouveaux anxiolitiques- on peut utiliser toutes les parties de la plante.

Le (ou les) principe(s) actif(s) selon l'invention n'a (ont) pas, à ce jour, été identifié(s).

10 Toutefois, le (ou les) dit(s) principe(s) actif(s), selon l'invention, paraît (paraissent) présent(s), à plus ou moins forte concentration, dans toutes les parties de la plante.

Avantageusement, on utilise, pour la préparation des compositions pharmaceutiques selon l'invention, la plante entière.

15 Celle-ci, ou une partie de celle-ci, est de préférence préalablement séchée et réduite en poudre.

On peut utiliser, selon l'invention, ladite plante ou des parties de celle-ci, sous différentes formes, notamment sous forme de poudre fine ou sous forme d'extraits.

20 Lesdits extraits peuvent être obtenus avec différents solvants d'extraction et/ou dans diverses conditions d'extraction.

Il s'agit -avantageusement d'extraits aqueux, hydroalcooliques ou alcooliques. On peut aussi utiliser, selon l'invention, des extraits glycéroalcooliques ou glycérohydroalcooliques...

25 Lesdits extraits hydroalcooliques ou alcooliques peuvent notamment être préparés conformément à la méthode décrite à la Pharmacopée Française : la plante, séchée ou pas, est mise en suspension dans le solvant ; le mélange est écrasé, le jus récupéré.

30 De préférence, on utilise selon l'invention des extraits aqueux, préparés à partir de la plante entière, séchée puis réduite en poudre ; lesdits extraits aqueux étant obtenus par infusion-macération. La plante entière, séchée, réduite en poudre -avantageusement les particules présentent alors un diamètre inférieur à 1,5 mm- est jetée dans de l'eau bouillante puis macère. La macération se déroule avantageusement aux environs de 40°C,  
35 pendant 7 à 24 heures.

L'utilisation d'autres solvants et la mise en oeuvre de l'extraction dans d'autres conditions ne doivent pas être écartées, dans la mesure où le (ou les) principe(s) actif(s), selon l'invention, n'est (ne sont) pas encore identifié(s).

05 La plante EUPHORBIA HIRTA ou des parties de celle-ci, sous forme de poudre ou d'extraits, peuvent être utilisées selon l'invention, tel que ou après avoir subi un traitement type lyophilisation, nébulisation...

10 On utilise avantageusement des lyophilisats ou nebulisats d'extraits aqueux.

A titre illustratif, la Demanderesse décrit ci-après le mode de préparation d'un extrait aqueux d'EUPHORBIA HIRTA, plante dont elle a mis en évidence les propriétés anxiolitiques.

15 La plante utilisée provenait des Nouvelles Hébrides. La plante entière, séchée, est préalablement réduite en poudre fine (particules d'un diamètre inférieur à 1,5 mm). Elle est ensuite jetée dans de l'eau distillée bouillante, à raison de 60 g de plante sèche pour 600 ml d'eau.

20 Après agitation, la préparation est placée à l'étuve, à 44°C, pendant 24 heures.

Le macérat aqueux ainsi obtenu est filtré sur Büchner.

Il est ensuite lyophilisé. On obtient alors une poudre ocre que l'on conserve dans des flacons munis d'un bouchon dessiccateur, à l'abri de la lumière.

25 Le rendement de l'extraction est généralement proche de 14 % (10 - 17 %).

La Demanderesse a, sur lesdits extraits, mené une étude pharmacologique, résumée ci-après.

30 L'activité anxiolitique d'EUPHORBIA HIRTA chez la souris a été évaluée au moyen de deux tests classiquement employés : test de l'escalier, test de l'enceinte clair/obscur.

a) Test de l'escalier

35 La méthode a été mise au point chez le rat par Molinengo et Ricci-Canaleros (revue Pharmacology, 1970, vol. 4 pages 169 à 178) et adaptée à la souris par Simiand et al (revue Psychopharmacology, 1984, vol. 84, pages 48 à 53).

Les lots étaient composés de 20 souris mâles Swiss âgées de 7 à 9 semaines. Les produits sont administrés par voie i.p. 30 min avant le test. EUPHORBIA HIRTA est administrée aux doses de 3,12 - 6,25 - 12,5 et 25 mg/kg ; le produit de référence (clorazébate dipotassique - Tranxène® Clin-Midy) a été administré aux doses de 1 et 5 mg/kg ; les animaux témoins reçoivent le solvant (NaCl 0,9 %) dans les mêmes conditions.

Les paramètres pris en compte sont les redressements effectués et les marches montées par la souris, pendant 5 minutes.

Les résultats obtenus sont reportés dans les tableaux I et II ci-après :

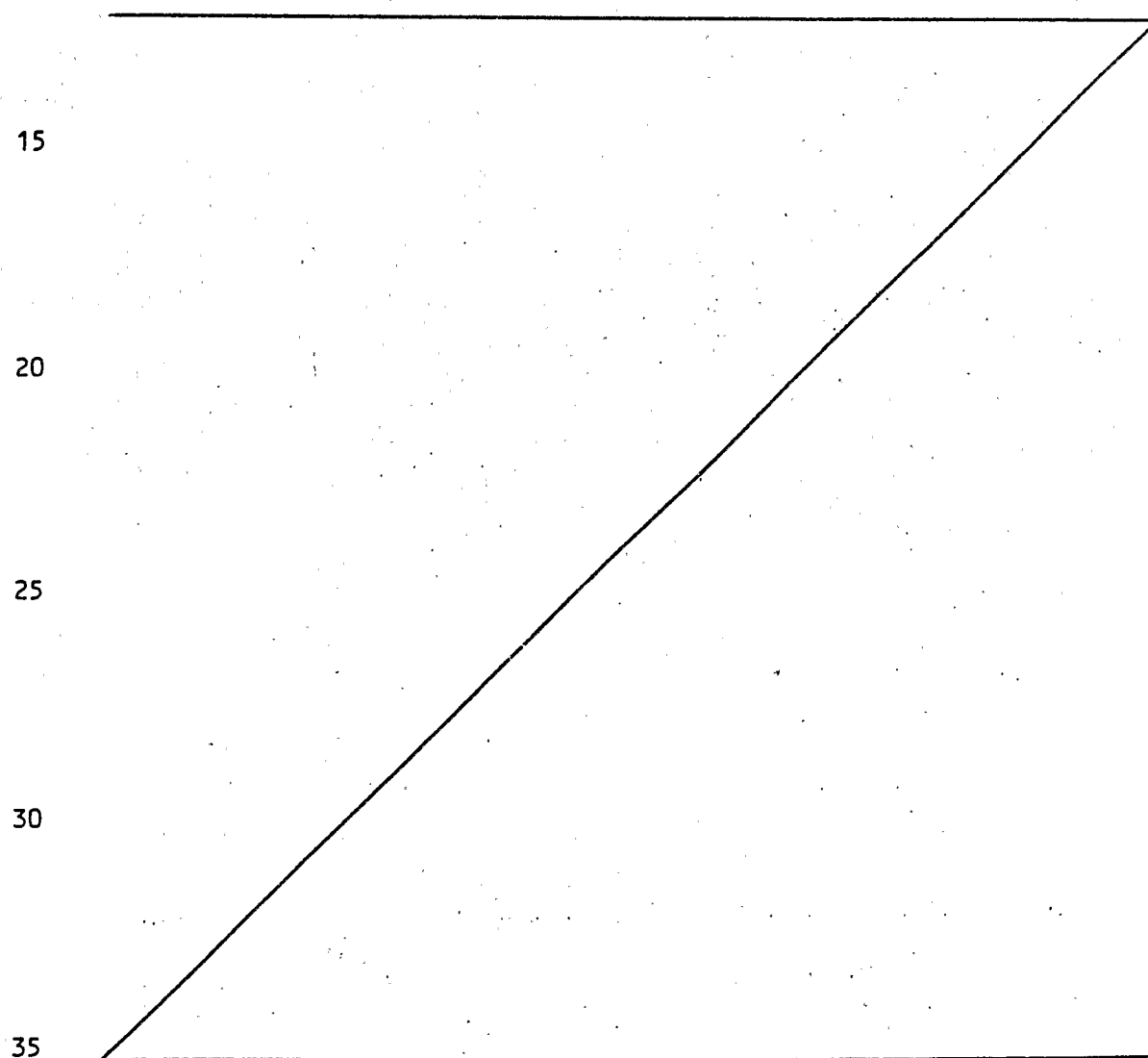


TABLEAU I

(Redressements)

LOTS en mg/kg	Témoins NaCl	E.Hirta 3,12	Témoins NaCl	E.Hirta 6,25	Témoins NaCl	E.Hirta 12,5	Témoins NaCl	E.Hirta 25
Moyenne	37,4	44,8	37,4	45,2	39,7	51,9 *	39,9	50,4 *
Ecart-type	3,2	2,7	3,2	4	3,1	3,3	3,8	3,5
% / Témoins		+20%		+21%		+31%		+26%

\* p < 0,05

05

10

15

20

25

30

35



TABLEAU II

(Marches montées)

LOTS en mg/kg	Témoins NaCl	E.Hirta 3,12	Témoins NaCl	E.Hirta 6,25	Témoins NaCl	E.Hirta 12,5	Témoins NaCl	E.Hirta 25
Moyenne	37,6	40,2	37,6	44,7	39,9	46 *	42,4	41,5
Ecart-type	2,6	2,7	2,6	3,7	2,4	2	3,4	2,6
% / Témoins		+ 7%		+19%		+15%		- 2%

\* p < 0,05

6

05

10

15

20

25

30

35

Le clorazébate dipotassique induit une augmentation significative des deux paramètres mesurés dès la dose de 1 mg/kg.

b) Test de l'enceinte claire/obscur

05 La procédure expérimentale est inspirée de la technique décrite par Crawley et Goodwin (1980) dans la revue Pharmacol. Biochem. Behav., vol. 13, pages 167 à 170.

10 Les lots étaient composés de souris mâles Swiss âgées de 7 à 9 semaines. Les produits sont administrés par voie i.p. 30 min avant le test. EUPHORBIA HIRTA est administrée aux doses de 12,5 et 25 mg/kg ; les animaux témoins reçoivent le solvant (NaCl 0,9 %) dans les mêmes conditions.

15 Les paramètres analysés sont : le temps passé dans le compartiment éclairé, le nombre de transitions (passage clair / obscur) et le temps indexé (temps passé dans le clair/nombre de transitions).

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau III ci-après :

TABLEAU III

20

LOTS	Tps passé dans le comp.clair(s)	Nombre de transitions	Temps indexé (s)
Témoin NaCl 0,9%	30,4 ± 1,9	8,2 ± 0,5	2,8 ± 0,3
25 E.Hirta 12,5mg/kg	34,8 ± 2,4	9,4 ± 0,9	4,1 ± 0,6
E.Hirta 25 mg/kg	40,3 ± 2,7 *	7,1 ± 0,3	5,8 ± 0,5

30 \* p < 0,05

Les extraits d' EUPHORBIA HIRTA manifestent une activité anxiolytique modérée après une administration unique, par comparaison à une benzodiazépine de référence.

Des études toxicologiques ont également été menées.

a) Détermination de la DL<sub>50</sub> chez la souris après administration aiguë

05 . par voie intra-péritonéale : Les extrait aqueux d'EUPHORBIA HIRTA ont été administrés par voie i.p., à des lots de souris mâles Swiss, âgées de 7 à 9 semaines. La toxicité a été relevée pendant les 72 h suivant l'administration. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau IV ci-après.

10 TABLEAU IV

Doses (g/kg)	Mortalité (%)
7	20
8	40
10	60
11	60
11,5	80
12	90
12,5	80
13	90
14	100
15	80
17	100

15 La DL<sub>50</sub> est estimée à 8,82 g/kg (8,79 - 8,85).

30 . par voie orale : administrée aux doses de 3, 6 et 9 mg/kg à des souris Swiss de 7 à 9 semaines, EUPHORBIA HIRTA n'entraîne aucune mortalité. L'évolution pondérale n'est pas modifiée. Il en est de même de l'activité spontanée des animaux.

b) Administration chez l'homme

35 Comme indiqué ci-dessus, EUPHORBIA HIRTA a déjà été administrée, sous différentes formes.

Ainsi, un décocté lyophilisé d'EUPHORBIA HIRTA, administré par voie orale à la dose journalière de 10 g durant 3 jours a été bien toléré au cours d'un essai thérapeutique chez des malades atteints d'amibiase intestinale (Dalil M. : Essai thérapeutique d'un décocté lyophilisé d'EUPHORBIA HIRTA L. (MBAL) dans le traitement ambulatoire de l'amibiase intestinale - Thèse d'état de Docteur en Pharmacie, 1984, Université DAKAR, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 70 p).

Pour l'utilisation d'EUPHORBIA HIRTA selon l'invention, on conditionne la poudre de plante ou l'extrait de celle-ci, éventuellement sous forme de lyophilisat ou de nébulisat, de façon classique. On peut notamment préparer diverses formulations galéniques, administrables par différentes voies en faisant intervenir des excipients, couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

Pour l'administration par voie orale : on peut préparer des comprimés, des gélules, des solutés... pour l'administration par voie externe : des pommades, collyres... pour l'administration par voie rectale : des suppositoires... par voie gynécologique : des ovules...

On peut également préparer des ampoules injectables par voie intraveineuse.

La préparation de ces diverses formes galéniques est à la portée de l'homme de métier.

La posologie peut varier dans de larges proportions, en particulier suivant le type et la gravité de l'affection à traiter et suivant le mode d'administration.

On peut, à titre indicatif, la chiffrer à 1 g par jour.

A titre d'exemple, on peut indiquer la préparation galénique suivante :

COMPRIMES à 300 mg comprenant :

- . Lyophilisat de l'extrait aqueux d'EUPHORBIA HIRTA  
préparé selon le mode opératoire décrit ci-dessus 175 mg
- . Stéarate de magnésium 2 mg
- . Ac-Di-Sol 6 mg

. Lactose fast flo 117 mg  
La posologie est évaluée à titre indicatif, de 4 à 8  
comprimés par jour.