

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 469 180

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

①

N° 80 17165

⑤④ Médicament à base de dérivés de l'acide apovincaminique pour le traitement des maladies de la peau associées à une prolifération pathologique des cellules telles que le psoriasis.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 31/445; C 07 D 461/00.

②② Date de dépôt..... 4 août 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : Hongrie, 16 août 1979, n° RI-725.

④① Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 21 du 22-5-1981.

⑦① Déposant : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT, résidant en Hongrie.

⑦② Invention de : Maria Zájér, née Balázs, Egon Kárpáti, Árpád Király, Árpád Király (Mme), László Szporny et Béla Rosdy.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

L'invention concerne un médicament pour la peau et un procédé pour sa préparation. Le médicament est capable de prévenir et de guérir les maladies de peau associées à une prolifération pathologique des cellules. Comme agent actif, il contient l'ester éthylique de l'acide apovincaminique ou ses sels physiologiquement acceptables.

L'ester éthylique de l'acide apovincaminique et son action de vasodilatation exercée sur les vaisseaux sanguins du cerveau sont décrits dans le brevet hongrois 163 434 (correspondant au brevet US 4 035 370 ainsi qu'au brevet allemand 2 253 750).

On a maintenant trouvé que le composé est également actif contre les maladies de peau associées à une prolifération des cellules. Cette découverte est surprenante, car les composés avec la structure de l'éburnane n'ont pas été utilisés jusqu'à présent, pour des traitements locaux. Cette découverte est d'autant plus importante que l'utilisation des composés appliqués jusqu'à présent dans le but ci-dessus ne permet pas d'obtenir une guérison complète, ou que l'on doit avoir recours à des médicaments drastiques qui s'accompagnent d'effets secondaires nocifs obligeant à interrompre le traitement. Par contre, lors de l'utilisation du médicament contenant l'ester éthylique de l'acide apovincaminique, on n'a observé jusqu'ici aucun cas d'effet secondaire nocif.

Les maladies associées à une prolifération pathologique de l'épiderme sont relativement fréquentes et atteignent quelques pourcents de la population. Parmi ces maladies qui peuvent être aussi bien bénignes que malignes, on peut citer la dermatite due à Psoriasis atopias, la dermatite primaire de contact, la dermatique allergique de contact, le carcinome baso-et spinocellulaire, l'ichthyose, l'hyperkératose pré-maligne, la kératose induite par la lumière, l'acné et la dermatite- avec séborrhée. Certaines formes de maladie n'apparaissent que chez l'homme, d'autres

également chez l'homme et l'animal.

Etant donné qu'une partie des maladies de peau associées à une prolifération pathologique des cellules, par exemple le psoriasis, n'atteint pas les animaux, l'effet anti-psoriasis du composé ne peut être mis en évidence qu'indirectement par des expériences sur les animaux.

Voorhees entre autres (Arch. Derm. 104, 359-365 /1971/) a constaté que la prolifération pathologique des cellules s'accompagne d'une diminution du taux de monophosphate d'adénosine cyclique (c-AMP). Comme on le sait, le c-AMP se forme sous l'action de l'adénylcyclase et est décomposé par la phosphodiesterase. Voorhees est parvenu à influencer avec succès le processus du psoriasis par des agents qui stimulent la fonction de l'adénylcyclase (par exemple la norépinéphrine), ou inhibent la fonction de la phosphodiesterase (par exemple la théophylline, la papavérine).

Pour la mise au point des expériences modèles, on est donc parti du fait que la constatation de Voorhees est également valable dans le sens inverse : si on peut mettre en évidence qu'un composé inhibe la fonction de la phosphodiesterase, ceci prouve de façon indirecte que le composé est utilisable pour guérir le psoriasis ou d'autres maladies associées à une prolifération pathologique des cellules.

Les essais modèles ont été entrepris à l'aide de phosphodiesterase isolée de tissus corporels animaux. On a isolé l'enzyme à partir du tissu cérébral de rats selon le procédé de J. Schröder et H.V. Richenberg (Biochem. Biophys. Acta 302, 50/1973/). On purifie la phosphodiesterase isolée selon le procédé de J.G. Hardman et E.W. Sutherland (J. Biol. Chem. 240, 3704/1965/) et on mesure l'activité de l'enzyme purifiée selon le procédé de G. Pösch, basé sur l'emploi de radioisotopes, en présence d'un excès de c-AMP tritié après une période d'incubation de 20 minutes (N.S. Arch. Pharmacol. 268, 272/1971/). On a d'abord mesuré l'activité de l'enzyme sans inhibiteur, puis en présence de l'es-

ter éthylique de l'acide apovincaminique ou de ses sels d'addition avec des acides physiologiquement acceptables comme inhibiteur, après une durée d'incubation de 20 minutes. A partir des sels du composé étudié, on a préparé des solutions mères aqueuses 10^{-3} molaires de pH 4 à 5. Aux préparations d'enzyme incubées, on a ajouté des quantités différentes d'inhibiteur au moyen des solutions mères, pour obtenir des concentrations de 10^{-5} , 5.10^{-5} , 10^{-4} , 5.10^{-4} et 10^{-3} mole/l de sel de l'ester éthylique de l'acide apovincaminique dans la préparation d'enzyme. De façon analogue, on a également ajouté les substances de référence sous forme de solutions aux préparations d'enzyme. Comme substances de référence, on a utilisé la papavérine, la diaphylline, la théophylline et la prednisolone. Le taux d'inhibition (ou la diminution de l'activité enzymatique) est exprimé en pourcentage du produit témoin ne contenant pas d'inhibiteur. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Composé	Inhibition de l'activité enzymatique en % pour les concentrations suivantes en mole/l			
	5.10^{-6}	10^{-5}	5.10^{-5}	10^{-4}
Sulfate acide de potassium de l'ester éthylique de l'acide apovincaminique	19,88	24,9	44,0	58,8
Papavérine			36,4	56,4
Diaphylline			3,0	25,0
Phéophylline				23,0
Hémisuccinate de prednisolone		9,2	21,3	42,2

Il ressort du tableau ci-dessus que l'action inhibitrice du composé étudié est supérieure à celle des meilleures substances de référence.

On a entrepris des études cliniques avec des

préparations convenant pour un traitement externe (pommade, crème, solution, teinture, pâte, aérosol). On a utilisé en particulier des crèmes avec 2, 1, 0,5 et 0,25 % et 0,1 % d'ester éthylique de l'acide apovincaminique.

5 On a choisi des malades parmi ceux atteints de psoriasis, en considérant comme principal critère de choix l'absence chez ces malades de tout traitement systémique touchant à leur maladie, tel que par exemple un traitement immunodépresseur, cytostatique et aux glucocorticoïdes.

10 On a examiné les malades par groupes de 5 avec la méthode dite de la plaque. Sur des modifications symétriques de la peau, on a appliqué d'un côté la crème contenant l'agent actif et de l'autre un placebo. Les autres surfaces de peau malade étaient traitées avec des agents habituels
15 pour usage externe - entre autres également avec la pommade utilisée ordinairement pour le traitement du psoriasis, servant ici de pommade de référence, et contenant comme agent actif du pivalate de fluméthasone et de l'acide salicylique.

Les examens commençaient avec la crème ayant la
20 teneur la plus élevée en agent actif. Avec la crème contenant la plus faible quantité d'agent actif, mais encore efficace, on a traité d'autres malades. La crème était appliquée 2 à 3 fois par jour sur les surfaces de peau atteintes et celà jusqu'à disparition ou amélioration des symptômes (en
25 général 1 à 6 semaines).

L'effet était observé et évalué à l'aide de trois symptômes : l'inflammation, l'infiltration et la desquamation. A chaque symptôme, on attribuait une note de 0 à 3. Le nombre total des points obtenus comme mesure de l'affaiblissement des symptômes était considéré comme déterminant.
30 Les résultats étaient interprétés statistiquement au moyen des procédés connus.

Les examens ont nettement montré que les préparations conviennent au traitement du psoriasis. Dans aucun
35 des cas traités, on n'a constaté d'effets secondaires nocifs.

L'invention a donc pour objet une préparation inhibant l'activité de la phosphodiesterase, convenant en premier lieu pour la prévention et la guérison des maladies de peau associées à la prolifération pathologique des cellules. La préparation est caractérisée en ce que comme agent actif, elle contient l'ester éthylique de l'acide apovincaminique ou ses sels physiologiquement acceptables et éventuellement associé avec d'autres composés connus, pharmacologiquement actifs, ainsi qu'avec des véhicules et/ou des adjuvants généralement utilisés en pharmacie.

Conformément à l'invention, on fournit en outre un procédé d'obtention de préparations capables d'inhiber l'activité de la phosphodiesterase et convenant en premier lieu pour la prévention et la guérison des maladies de peau associées avec une prolifération pathologique des cellules. Le procédé est caractérisé en ce qu'on mélange ensemble l'ester éthylique de l'acide apovincaminique ou ses sels physiologiquement acceptables et éventuellement d'autres composés pharmacologiquement actifs, connus, avec des véhicules et/ou des adjuvants usuels dans la pharmaceutique.

Le médicament selon l'invention contient l'agent actif à une concentration de 0,1 à 8,0 %, de préférence de 0,2 à 2,0 %. La préparation peut éventuellement contenir d'autres substances pharmacologiquement actives, telles que par exemples des antibiotiques, des cytostatiques, des prostaglandines, du ditranol, de l'acide salicylique, un goudron, des substances anti-inflammatoires, des substances immunodépresseives, des glucocorticoïdes et également des anesthésiques locaux dans le cas d'une administration parentérale.

Selon un mode d'exécution préféré de l'invention, on prépare un médicament pour usage externe, tel que par exemple des crèmes, des pommades, des solutions, des gelées, des mousses aérosol, des emplâtres, etc.

L'agent actif peut être utilisé avantageusement sous forme de la base libre, mais il est également possible

d'incorporer ses sels physiologiquement acceptables, tels que par exemple le tartrate ou un bisulfate alcalin.

Pour préparer une crème, on dissout l'agent actif dans un solvant contenant un groupe hydroxyle, de préférence le propylène ou le dipropylène glycol ou leurs mélanges avec l'eau, et on mélange la solution obtenue avec une phase grasse bien étalable, applicable sur la peau.

La phase grasse peut contenir des alcools cétylique, stéarylique ou cétostéarylique, de l'huile de paraffine, du monostéarate de glycérine, etc.

La crème peut en outre contenir des émulsifiants, avantageusement un monooléate ou monostéarate de polyoxyéthylène sorbitane et également, comme préservatifs, différents dérivés de l'acide benzoïque, de préférence l'ester méthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque.

La crème selon l'invention contient de préférence de 0,25 à 2,0 % d'agent actif, de 45 à 50 % de glycol, de 23 à 27 % d'huile de paraffine, de 11 à 15 % d'alcool stéarylique, le reste étant constitué d'autres adjuvants éventuels.

L'agent actif peut aussi être éventuellement utilisé sous forme d'une pommade non lavable à l'eau. Dans ce cas, on incorpore directement l'agent actif dans la phase grasse.

A partir de l'agent actif, on peut préparer également des lotions qui contiennent par exemple de 20 à 40 % de propylène glycol ou de dipropylène glycol, de 40 à 55 % d'alcool éthylique à 96 %, en plus d'eau distillée.

Pour formuler des préparations aérosol, à la solution de l'agent actif dans le propylène glycol, on ajoute une graisse, avantageusement du myristate d'isopropyle, et avantageusement le Fréon comme agent propulseur.

On peut préparer par exemple une mousse aérosol en ajoutant la solution alcoolique de l'agent actif au mélange de 0,5 à 1,5 % d'alcool cétostéarylique, 1 à 3 % d'alcool

benzylique, 15 à 20 % de monooléate ou de monostéarate de polyoxyéthylène sorbitane dans 25 à 30 % d'eau et en y ajoutant finalement par exemple du Fréon comme agent propulseur.

5 Pour une administration parentérale, avantageusement sous-cutanée ou intracutanée, on peut préparer des solutions pour injections, qui contiennent le sel de l'agent actif sous forme d'une solution aqueuse à 0,72 % de NaCl, dont le pH est réglé à 5.

10 Les exemples non-limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

EXEMPLE 1

	Ester éthylique de l'acide apovincaminique	2 g
	Propylène glycol	50 g
	Huile de paraffine	26 g
15	Polyéthylène glycol 400	5 g
	Alcool stéarylique	15 g
	Monostéarate de glycérine	2 g

On dissout l'agent actif dans le propylène glycol sur un bain-marie chauffé à 50 °C au plus. On chauffe 20 jusqu'à fusion les autres constituants et on refroidit en agitant constamment jusqu'à 40 - 45 °C. En agitant, on verse la solution de l'agent actif sur les constituants fondus. On agite la crème ainsi obtenue jusqu'à refroidissement. De la même façon, on peut préparer des crèmes avec 0,25, 0,5, 1,0, 25 1,5 et 5,0 % d'agent actif.

EXEMPLE 2

	Ester éthylique de l'acide apovincaminique	2,0 g
	Acétonide de triamcinolone	0,1 g
	Monostéarate de glycérine	3,0 g
30	Polyéthylène glycol 400	5,0 g
	Alcool stéarylique	13,0 g
	Huile de paraffine	24,9 g
	Propylène glycol	53,0 g

35 On procède tel que décrit dans l'exemple 1, mais on dissout les deux constituants actifs dans le propylène

glycol.

EXEMPLE 3

	Ester éthylique de l'acide apovincaminique	1 %
	Propylène glycol	30 %
5	Alcool éthylique à 96 %	47 %
	Eau distillée	22 %

On prépare une solution en utilisant les substances ci-dessus.

EXEMPLE 4

10	Ester éthylique de l'acide apovincaminique	2,0 %
	Propylène glycol	30,0 %
	Myristate d'isopropyle	4,0 %
	Fréon	64,0 %

15 On prépare un aérosol en utilisant les substances ci-dessus.

EXEMPLE 5

	Ester éthylique de l'acide apovincaminique	2 %
	Alcool cétostéarylique	1 %
	Alcool benzylique	2 %
20	Monostéarate de polyoxyéthylène sorbitane	15 %
	Alcool éthylique à 96 %	30 %
	Eau distillée	30 %
	Fréon	20 %

25 On prépare une mousse aérosol en utilisant les substances ci-dessus.

RE V E N D I C A T I O N S

1 - Médicament pour la peau pour la prévention
et la guérison des maladies de peau associées à une prolifé-
ration pathologique des cellules, telles que le psoriasis,
5 caractérisé en ce que comme agent actif il contient l'ester
éthylrique de l'acide apovincaminique ou un de ses sels phy-
siologiquement acceptables.

2 - Médicament pour la peau selon la revendica-
tion 1, caractérisé en ce qu'il contient l'agent actif en
10 une concentration de 0,1 à 8,0 %, de préférence de 0,2 à
2,0 %.

3 - Médicament selon la revendication 1 ou 2,
caractérisé en ce qu'il est formulé pour l'application topi-
que sous forme de crèmes, pommades, lotions, aérosols ou
15 mousses pour aérosols.

4 - Médicament selon la revendication 1 ou 2,
caractérisé en ce qu'il est formulé pour l'application sous-
cutanée ou intracutanée en solutions injectables.