

Brevet N°

87 1 6 1

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

du 16 mars 1988

Titre délivré 23 AOUT 1988



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

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: FISONS plc, Fison House, Princes Street,
Ipswich, Angleterre, représentée par Maître Alain RUKAVINA,
avocat-avoué, demeurant à Luxembourg, 10A, boulevard de la
Foire, agissant en sa qualité de mandataire

dépose(nt) ce seize mars 1988 quatre-vingt-huit
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"Compositions pharmaceutiques"

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;
3. // planches de dessin, en trois exemplaires;
4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 16 mars 1988;
5. la délégation de pouvoir, datée de Loughborough le 16 février 1988;
6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
Dr Joseph WILSON TOTTEN, 260, Forest Road, Old Woodhouse,
Leicestershire LE12 8UA;
Dr Kenneth ANDREW WALTERS, 92, Holt Drive, Loughborough,
Leicestershire; tous deux en Angleterre

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet d'invention déposée(s) en (8) Angleterre
le (9) s 17 mars 1987 et 14 janvier 1988
sous le N° (10) 87/06242 et 88/00833
au nom de (11) FISONS plc

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
10A, boulevard de la Foire

sollicite(nt) 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 déposant / mandataire:

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 16 mars 1988

à 15.00 heures



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

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No. du - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation ou, le cas échéant, États désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

Brevet N°

87 1 6 1

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

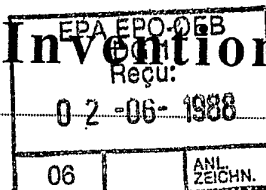
du 16 mars 1988

Titre délivré



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

Demande de Brevet d'Invention



I. Requête

La société dite: FISONS plc, Fison House, Princes Street,
Ipswich, Angleterre, représentée par Maître Alain RUKAVINA,
avocat-avoué, demeurant à Luxembourg, 10A, boulevard de la
Foire, agissant en sa qualité de mandataire

dépose(nt) ce seize mars 1900 quatre-vingt-huit

à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"Compositions pharmaceutiques"

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. // planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 16 mars 1988;

5. la délégation de pouvoir, datée de Loughborough le 16 février 1988;

6. le document d'ayant cause (autorisation);

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

Dr Joseph WILSON TOTTEN, 260, Forest Road, Old Woodhouse,
Leicestershire LE12 8UA;

Dr Kenneth ANDREW WALTERS, 92, Holt Drive, Loughborough,
Leicestershire; tous deux en Angleterre

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet d'invention déposée(s) en (8) Angleterre

le (9) s 17 mars 1987 et 14 janvier 1988

sous le N° (10) 87/06242 et 88/00833

au nom de (11) FISONS plc

élit(é lisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

10A, boulevard de la Foire

sollicite(nt) 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 déposant / mandataire:

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 16 mars 1988

à 15.00 heures

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

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No du - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

A61K

2.5677

Revendication de la priorité
de(s) la (ou des) demande(s)
déposée(s) en Grande-Bretagne
les 17 mars 1987 et 14 janvier 1988
sous les nos 87/06242 et 88/00833

M E M O I R E D E S C R I P T I F

déposé à l'appui d'une demande de

B R E V E T D ' I N V E N T I O N

au Grand-Duché de LUXEMBOURG

au nom de: FISONS plc

pour: "Compositions pharmaceutiques"

Compositions pharmaceutiques.

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques, des procédés pour les préparer et des procédés de traitement à l'aide de ces compositions.

Le brevet anglais 2 022 078 décrit un certain nombre de pyranoquinoléines qui sont indiquées pour le traitement, entre autres, de l'obstruction réversible des voies respiratoires. Ces composés sont décrits comme étant administrés par voie oesophagienne ou par inhalation. La demande de brevet anglais 2 157 291 décrit une composition en aérosol sous pression de l'une de ces pyranoquinoléines, dite nédocromil sodium, qui est le sel disodique de l'acide 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyrano-(3,2-g)-quinoléine-2,8-dicarboxylique, également pour le traitement de l'obstruction réversible des voies respiratoires.

En règle générale, les pyranoquinoléines décrites dans les références ci-dessus sont des molécules hautement polaires et hydrophiles. A ce titre, il n'était pas à prévoir qu'elles soient absorbées à travers la peau dans une mesure suffisante pour établir des taux thérapeutiques des composés dans les tissus sous-épithéliaux.

La Demanderesse a toutefois découvert avec surprise que des compositions contenant, comme constituant actif, de l'acide 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyrano-(3,2-g)-quinoléine-2,8-dicarboxylique ou un dérivé pharmaceutiquement acceptable de celui-ci sont efficaces pour le traitement de certaines affections dermatologiques, lorsqu'elles sont appliquées topiquement sur la peau.

L'invention a pour objet une composition pharmaceutique comprenant, comme constituant actif, de

l'acide 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-py-
 rano-(3,2-g)-quinoléine-2,8-dicarboxylique ou un dérivé
 pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en mélange
 avec un adjuvant ou un excipient pharmaceutiquement
 acceptable, la composition étant propre à l'adminis-
 5 tration topique sur la peau d'un patient, mais n'étant
 pas propre à l'administration par voie orale ou dans
 l'oeil du patient.

Les dérivés pharmaceutiquement acceptables du
 10 constituant actif sont notamment les sels d'ions
 métalliques pharmaceutiquement acceptables, comme les
 sels de métaux alcalins, par exemple les sels disodique
 et dipotassique, et les sels de métaux alcalino-
 terreux, par exemple les sels de calcium et de
 15 magnésium. La Demanderesse préfère spécialement le sel
 disodique, qui est couramment appelé nédocromil sodium.

La composition peut contenir 0,5 à 20% p/p et
 de préférence 1,0 à 10% p/p, par exemple 4% p/p, du
 constituant actif.

20 La Demanderesse préfère que la composition
 soit une crème. La crème peut être une crème eau-dans-
 huile ou, de préférence, une crème huile-dans-eau.

La crème comprend, de préférence, un ou
 plusieurs agents émulsifiants. Des agents émulsifiants
 25 appropriés pour les crèmes huile-dans-eau sont notam-
 ment les savons de sodium, de potassium, d'ammonium et
 de triéthanolamine, les polysorbates et les cires
 émulsifiantes cationiques, anioniques et non ioniques.
 Pour les crèmes eau-dans-huile, des agents émulsifiants
 30 appropriés sont notamment les savons de calcium, la
 lanoline, les alcools de lanoline, la cire d'abeilles
 et certains esters de sorbitan.

La crème contient en règle générale une
 proportion efficace d'un agent conservateur ou stéri-
 35 lisant pharmaceutiquement acceptable convenant pour une

crème. Des exemples d'agents conservateurs qui peuvent être utilisés sont le chlorbutol, le chlorocrésol, le p-hydroxybenzoate de méthyle (isolément ou en combinaison avec le p-hydroxybenzoate de propyle) et le thiomersal.

L'agent conservateur peut être présent en quantité d'environ 0,05 à 1,0% p/p et de préférence environ 0,1 à 0,5%, par exemple de 0,2% p/p.

La crème peut être tamponnée à un pH de 3,0 à 7,0, de préférence à un pH de 4,0 à 6,5 et plus avantageusement à un pH de 5,0 à 6,0.

Suivant un aspect préféré, l'invention a donc pour objet une crème pharmaceutique huile-dans-eau tamponnée à un pH de 3,0 à 7,0 et comprenant, comme constituant actif, du 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyrano-(3,2-g)-quinoléine-2,8-dicarboxylate de sodium.

La phase huileuse de la crème huile-dans-eau comprend, de préférence, de la paraffine liquide. La phase huileuse comprend, de préférence, un ou plusieurs agents émulsifiants, par exemple un alcool à longue chaîne, comme l'alcool cétostéarylique, ou un ester d'acide gras, comme le monostéarate de glycéryle auto-émulsifiant. La phase huileuse peut comprendre aussi un ou plusieurs émoullissants, par exemple du myristate d'isopropyle, et un ou plusieurs agents tensio-actifs supplémentaires, par exemple un ou plusieurs éthers de cétomacrogol. La phase huileuse constitue, de préférence, 20 à 40% p/p de la crème.

La phase aqueuse peut comprendre un agent tampon, par exemple le sel d'un acide faible. Des acides appropriés sont notamment les acides carboxyliques, par exemple l'acide acétique et en particulier l'acide citrique. Des sels appropriés sont notamment les sels de métaux alcalins, par exemple de sodium ou

de potassium.

La phase aqueuse peut comprendre aussi un ou plusieurs agents conservateurs bactéricides et/ou fongicides, par exemple du sorbate de potassium et de
5 l'hydroxybenzoate de méthyle.

La composition conforme à l'invention peut aussi être formulée à l'état d'onguent, de lotion ou liniment ou de poudre à poudrer.

Dans les onguents, le constituant actif est de
10 préférence finement divisé et dispersé dans une base cireuse, grasse, protéinique ou paraffinique, de préférence une base paraffinique molle. De la paraffine liquide, de la paraffine dure et de la lanoline peuvent aussi être comprises dans la base d'onguent.

15 La Demanderesse préfère utiliser des onguents contenant une proportion majeure (par exemple 70-90% p/p) d'une paraffine molle blanche ou jaune et facultativement des proportions mineures d'une paraffine liquide (5-15% p/p) et d'une paraffine dure
20 (0-12% p/p).

L'onguent peut aussi contenir d'autres composants liquides, par exemple de l'eau ou du polyéthylène-glycol, pour améliorer la consistance de la base, apporter un solvant pour le constituant actif afin que
25 ce dernier puisse être stérilisé par filtration et/ou pour modifier la vitesse de dégagement du constituant actif à partir de la base.

Les lotions et liniments comprennent, de préférence, une solution ou dispersion du constituant
30 actif dans une base aqueuse ou huileuse. Un agent conservateur approprié peut être compris dans la composition. Lorsque des pâtes, gels ou émulsions sont souhaités, un agent épaississant peut être incorporé à une base aqueuse. Des agents épaississants appropriés
35 sont notamment les polymères réticulés, les dérivés

solubles de la cellulose et le poly(alcool vinylique).

Les poudres à poudrer peuvent contenir deux ou plusieurs constituants en mélange intime sous forme de poudre fine. En variante, le constituant actif peut être appliqué à l'état de solution ou suspension dans un véhicule liquide à la surface d'un support solide et les particules enrobées peuvent être séchées. Des exemples de supports solides, qui sont normalement stérilisés, sont le talc, l'amidon, le lactose, l'oxyde de zinc, le kaolin léger et le carbonate de calcium.

Lorsque des particules solides du constituant actif sont présentes, par exemple dans une suspension ou dispersion ou dans une composition en poudre, il est préféré qu'elles aient une granulométrie moyenne de l'intervalle de 0,01 à 10 micromètres.

Les compositions conformes à l'invention peuvent être préparées par mélange des constituants, par exemple par mélange à sec ou par broyage des constituants solides ensemble, ou bien par mise en émulsion d'une solution aqueuse du constituant actif avec une base huileuse appropriée. Le pH final de la solution peut être ajusté par addition d'une quantité appropriée d'un acide ou d'une base.

Les crèmes peuvent être obtenues par dissolution du constituant actif dans de l'eau tamponnée au pH souhaité et par addition de la solution aux constituants fondus de la phase huileuse dans un homogénéisateur à une température d'environ 40 à 90°C. Après homogénéisation et refroidissement, la crème peut être introduite dans des récipients appropriés, par exemple des tubes.

De préférence, la composition est administrée sur la peau d'un patient par simple étalement ou application de la crème sur la peau qui est affectée ou susceptible de l'être.

La fréquence d'application de la composition dépend de la gravité de l'affection à traiter et de l'étendue qu'elle couvre sur la peau. Des applications répétées peuvent être faites par intervalles au cours
 5 du jour, par exemple 1 à 6 fois et de préférence 2 fois par jour. La composition peut être appliquée à titre prophylactique, mais est plus habituellement appliquée sur une région qui est déjà affectée.

La composition est indiquée pour le traitement
 10 de différentes affections chez les mammifères, notamment l'être humain, le chat, le chien et le cheval, notamment les affections qui font intervenir les mastocytes de la peau et/ou les réactions d'hypersensibilité différée (cellulaire) et/ou qui entraînent de
 15 l'inflammation.

La composition est d'un intérêt particulier pour le traitement de l'eczéma atopique chez l'être humain.

D'autres affections spécifiques chez l'être
 20 humain et d'autres animaux qui peuvent être traités sont notamment la sensibilité de contact, par exemple au chrome, au nickel ou à un antibiotique; les éruptions médicamenteuses; le psoriasis; la dermatite; les ulcères aphteux; le syndrome de Behçet; le pemphigus;
 25 l'urticaire; l'urticaire pigmentaire; les ulcères de la maladie de Crohn; la pyodermite gangreneuse; les ulcères chroniques de la peau; les brûlures; les piqûres d'abeilles et de guêpes; les infections herpétiques; et les affections dermatologiques comme la
 30 sclérose systémique (dite aussi sclérodermie systémique), la morphee (dite aussi sclérodermie en plaques ou circonscrite) et la fibrose nodulaire dermique (dite aussi dermatofibrome) qui met en jeu une fibrose excessive.

35 Suivant un autre aspect, l'invention a donc

pour objet l'utilisation de l'acide 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyrano-(3,2-g)-quinoléine-2,8-dicarboxylique ou d'un dérivé pharmaceutiquement acceptable de celui-ci comme constituant actif dans la fabrication d'un médicament pour le traitement d'une affection dermatologique choisie dans la classe formée par l'eczéma atopique, la sensibilité de contact, les éruptions médicamenteuses, le psoriasis, la dermatite, les ulcères aphteux, le syndrome de Behçet, le pemphigus, l'urticaire, l'urticaire pigmentaire, les ulcères de la maladie de Crohn, la pyodermite gangreneuse, les ulcères chroniques de la peau, les brûlures, les piqûres d'abeilles et de guêpes, les infections herpétiques et les affections dermatologiques qui impliquent une fibrose excessive, par administration topique sur la peau d'un patient souffrant d'une telle affection.

La quantité du constituant actif qu'il faut administrer dépend évidemment de l'affection à traiter, de l'animal ou du patient traité, du dérivé particulier qui est utilisé et du mode d'administration. Toutefois, des résultats généralement satisfaisants peuvent être obtenus lorsque le constituant actif est administré en une dose d'environ 1 à 100 et de préférence de 10 à 75 mg par kg de poids du corps de l'animal. Pour l'être humain, la dose quotidienne indiquée se situe dans l'intervalle de 1 mg à 3500 mg, de préférence de 1 mg à 1500 mg et plus avantageusement de 1 mg à 600 mg, qui peut être administrée en doses partielles 1 à 6 fois par jour. Comme d'habitude pour le traitement topique d'une affection cutanée, par exemple au moyen d'une crème, la dose est difficile à mesurer, mais dépend en règle générale de l'étendue et de l'état de la région à traiter.

L'invention est illustrée sans être limitée

par les exemples suivants.

EXEMPLE 1 : CREME HUILE-DANS-EAU.-

Constituants.

	<u>Phase huileuse</u>	<u>% p/p</u>
5	Monostéarate de glycéryle Pharmacopée Britannique	4,0
	Alcool céstéarylique Pharmacopée Britannique	4,0
	Paraffine liquide Pharmacopée Britannique	10,0
10	Myristate d'isopropyle Pharmacopée Britannique	5,0
	Crémophor A6*	2,0
	Crémophor A25*	2,0
	Hydroxybenzoate de propyle Pharmacopée Britannique	0,1
15	<u>Phase aqueuse</u>	
	Hydroxybenzoate de méthyle Pharmacopée Britannique	0,1
	Sorbate de potassium Pharmacopée Britannique	0,2
20	Eau purifiée Pharmacopée Britannique (pauvre en métaux)	67,22
	Citrate acide de sodium Pharmacopée Britannique	1,3
	Hydroxyde de sodium Pharmacopée Britannique	0,08
25	Constituant actif : 9-Ethyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10- propyl-4H-pyrano-(3,2-g)-quinoléine- 2,8-dicarboxylate de sodium	4,0

* Crémophor A6 et Crémophor A25 sont des marques déposées.

30

Procédé.

On introduit les constituants de la phase huileuse dans un bol mélangeur et on les fait fondre sous agitation à 60-70°C.

35

On ajoute le constituant actif à la phase

aqueuse tamponnée, on le dissout par chauffage modéré et on ajoute ensuite la phase aqueuse chaude à la phase huileuse sous vive agitation. Au terme de l'addition et de l'homogénéisation, on laisse le mélange refroidir sous agitation modérée, puis on l'introduit dans des tubes de 20 ml à la température ambiante.

EXEMPLE 2 : CREME HUILE-DANS-EAU.-

Constituants.

	<u>Phase huileuse</u>	<u>% p/p</u>
10	Monostéarate de glycéryle Pharmacopée Britannique	4,0
	Alcool cétoatéarylique Pharmacopée Britannique	4,0
	Paraffine liquide Pharmacopée Britannique	15,0
15	Crémophor A6*	2,0
	Crémophor A25*	2,0
	Hydroxybenzoate de propyle Pharmacopée Britannique	0,1
	<u>Phase aqueuse</u>	
20	Hydroxybenzoate de méthyle Pharmacopée Britannique	0,1
	Sorbate de potassium Pharmacopée Britannique	0,2
	Eau purifiée Pharmacopée Britannique (pauvre en métaux)	67,22
25	Citrate acide de sodium Pharmacopée Britannique	1,3
	Hydroxyde de sodium Pharmacopée Britannique	0,08
	Constituant actif : 9-Ethyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyrano-(3,2-g)-quinoléine-2,8-dicarboxylate de sodium	
30		4,0

* Crémophor A6 et Crémophor A25 sont des marques déposées.

Procédé.

On prépare suivant le procédé de l'exemple 1 cette composition qui manifeste des caractéristiques améliorées de conservation.

5 EXEMPLE 3 : ONGUENT.-Constituants.

	<u>Phase huileuse</u>	<u>% p/p</u>
	Paraffine liquide	
	Pharmacopée Britannique	10
10	Lanoline	
	Pharmacopée Britannique	10
	Paraffine molle blanche,	
	Pharmacopée Britannique	70
	Constituant actif :	
	9-Ethyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-	
	propyl-4H-pyrano-(3,2-g)-quinoléine-	
15	2,8-dicarboxylate de sodium	10

Procédé.

Préparé en dispersant le constituant actif finement divisé dans un mélange fondu des autres
20 constituants dans un bol mélangeur à 60-70°C. Après homogénéisation, le mélange est mis à refroidir et est introduit ensuite dans des tubes de 20 ml à la température ambiante.

EXEMPLE 4 : LOTION HUILEUSE.-

25	<u>Constituants.</u>	<u>% p/p</u>
	Huile d'arachide	85
	Constituant actif :	
	9-Ethyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-	
	propyl-4H-pyrano-(3,2-g)-quinoléine-	
	2,8-dicarboxylate de sodium	15

30

Procédé.

Préparé en dispersant le constituant actif finement divisé dans l'huile.

35

EXEMPLE 5 : POUDRE A POWDRER.-

	<u>Constituants.</u>	<u>% p/p</u>
	Oxyde de zinc	25
	Talc purifié	10
5	Amidon de maïs stérilisable	55
	Constituant actif :	
	9-Ethyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyrano-(3,2-g)-quinoléine-2,8-dicarboxylate de sodium	10

10 Procédé.

Préparé en mélangeant les différents constituants ensemble.

EXEMPLE 6 : MESURE DE LA PERMEATION DE LA PEAU.-

15 La pénétration du constituant actif à travers la peau de l'être humain et de la souris glabre a été démontrée au cours des épreuves ci-après pour différentes compositions.

On sacrifie des souris glabres de l'un ou l'autre sexe, âgées de 8 à 12 semaines, par dislocation cervicale, on excise la peau du dos et on élimine la graisse sous-cutanée avec un minimum de manipulation. On prépare des membranes épidermiques humaines en immergeant de la peau complète (épiderme et derme) dans de l'eau à 60°C pendant 30 secondes, en l'en retirant et en arrachant prudemment l'épiderme au moyen de pincettes mousses. On veille à réduire au minimum la manipulation de la membrane fine. On monte ensuite les échantillons, côté épiderme au-dessus, sur une cellule de diffusion horizontale en verre, on fixe une chambre donneuse en place et on applique les pincettes. Le milieu récepteur est de l'éthanol aqueux à 50% (v/v) et les cellules sont montées dans un bain-marie réglé thermostatiquement à 37°C.

35 On étale la composition à examiner uniformément sur le côté épiderme de l'échantillon. Après une

durée déterminée au préalable, on recueille le milieu récepteur, on le filtre et on y détermine la teneur en constituant actif par chromatographie liquide à haute pression (HPLC).

5

10

15

20

25

30

35

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

1.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme constituant actif, de
5 l'acide 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-py-
rano-(3,2-g)-quinoléine-2,8-dicarboxylique ou un dérivé
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en mélange
avec un adjuvant ou un excipient pharmaceutiquement
acceptable, la composition étant propre à l'adminis-
10 tration topique sur la peau d'un patient, mais n'étant
pas propre à l'administration par voie orale ou dans
l'oeil du patient.

2.- Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le constituant actif est le
15 nédocromil sodium.

3.- Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient 0,5 à 20% p/p de constituant actif.

4.- Composition suivant l'une quelconque des
20 revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est une crème.

5.- Composition suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est une crème huile-dans-eau.

25 6.- Composition suivant la revendication 4 ou 5, caractérisée en ce qu'elle a un pH entre 3,0 et 7,0.

7.- Composition suivant la revendication 6, caractérisée en ce que le pH est situé entre 5,0 et 6,0.

30 8.- Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous la forme d'un onguent.

9.- Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est
35 présentée sous la forme d'un liniment ou d'une lotion.

10.- Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous la forme d'une poudre à poudrer.

11.- Utilisation de l'acide 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyrano-(3,2-g)-quinoléine-2,8-dicarboxylique ou d'un dérivé pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comme constituant actif, dans la fabrication d'un médicament pour le traitement d'une affection dermatologique choisie dans la classe formée par l'eczéma atopique, la sensibilité de contact, les éruptions médicamenteuses, le psoriasis, la dermatite, les ulcères aphteux, le syndrome de Behçet, le pemphigus, l'urticaire, l'urticaire pigmentaire, les ulcères de la maladie de Crohn, la pyodermite gangreneuse, les ulcères chroniques de la peau, les brûlures, les piqûres d'abeilles et de guêpes, les infections herpétiques et les affections dermatologiques qui impliquent une fibrose excessive, par administration topique sur la peau d'un patient souffrant d'une telle affection.

Dessins : planches

15 pages dont page de garde

..... pages de description

..... pages de revendication

..... pages descriptif

Luxembourg, le 16 MARS 1988

Le mandataire;

Me Alain Rukavina