

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

②①

**N° 82 04494**

---

⑤④ Composés polyprényliques favorisant la guérison des plaies et compositions les contenant.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). A 61 K 31/075; C 07 C 41/01.

②② Date de dépôt..... 17 mars 1982.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : Japon, 17 mars 1981, n° 38327/81.

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 38 du 24-9-1982.

---

⑦① Déposant : Société dite : SANKYO COMPANY LIMITED, résidant au Japon.

⑦② Invention de : Ogiso Akira et Kobayashi Shinsaku.

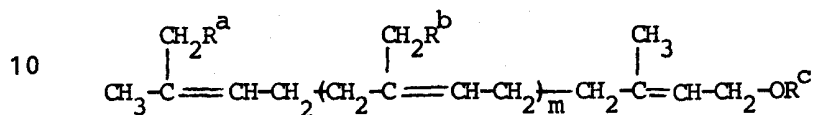
⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

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

## 1.

La présente invention concerne l'utilisation d'une classe de composés connus de dérivés polyprényliques comme promoteurs de guérison des plaies et blessures et une composition pour l'application topique contenant un ou plusieurs de ces dérivés polyprényliques à titre de principe actif.

Le brevet britannique 1 533 377 décrit une classe de dérivés polyprényliques qui peuvent être représentés par la formule générale



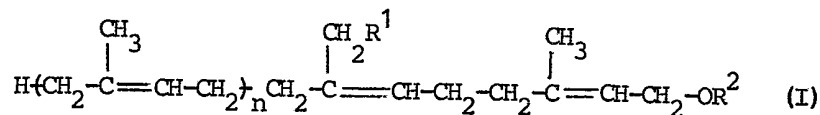
dans laquelle  $\text{R}^a$  et  $\text{R}^b$  sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, alkoxy ou acyloxy,  $\text{R}^c$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou un groupe acyle et  $m$  est un nombre entier de 1 à 4. Ces composés ont été trouvés présentant un intérêt pour le traitement des ulcères peptiques et de ce fait ont été administrés par voie orale et parentérale (par exemple par injection sous-cutanée ou intramusculaire).

La Demanderesse a maintenant découvert que certains composés appartenant à cette classe connue de dérivés polyprényliques possèdent une activité intéressante et totalement inattendue : ils contribuent au phénomène de granulation (qui est une partie du processus normal de guérison d'une plaie) et ainsi agissent comme promoteurs de la guérison des plaies. Ils sont ainsi intéressants pour une application topique sur des plaies, ainsi que pour les applications précédemment décrites.

La présente invention a ainsi pour objet une composition pour le traitement externe des plaies chez

## 2.

l'homme et chez les animaux, qui comprend à titre de principe actif un composé de formule I



dans laquelle

5  $\text{R}^1$  représente un groupe hydroxy, un groupe alkoxy ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe acyloxy aliphatique, un groupe benzoyloxy ou un groupe cinnamoyloxy;

10  $\text{R}^2$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe acyle aliphatique, un groupe benzoyle ou un groupe cinnamoyle; et

$n$  représente un nombre entier de 1 à 3, incorporé dans une base pharmaceutique topique.

15 Dans les composés de formule I, lorsque  $\text{R}^1$  représente un groupe alkoxy, ce groupe peut être un groupe alkoxy à chaîne droite ou ramifiée et de préférence un groupe ayant de 1 à 3 atomes de carbone par exemple un groupe méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy. Lorsque  $\text{R}^1$  représente un groupe acyloxy aliphatique, ce groupe est de préférence un groupe contenant de 2 à 18 atomes de carbone et peut être un groupe à chaîne droite ou ramifiée. Des exemples de tels groupes acyloxy aliphatiques comprennent les groupes alkanoyloxy, par exemple les groupes acétoxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valéryloxy, pivaloyloxy, caproyloxy, 2-méthylvaléryloxy, heptanoyloxy, octanoyloxy, 2-éthylhexanoyloxy, nonanoyloxy, décanoyloxy, undécanoyloxy, lauroyloxy, myristyloxy, pentadécanoyloxy, palmytoyloxy et stéaroyloxy, et des groupes alcénoyloxy, tels que des groupes acryloyloxy, crotonyloxy, 3-buténoyloxy, méthacryloyloxy, tigloyloxy, sorboyloxy, 10-undécénoyloxy et oléyloxy.

## 3.

Lorsque  $R^2$  dans les composés de formule I représente un groupe alkyle, ce groupe peut être un groupe à chaîne droite ou ramifiée et de préférence contient 1 à 3 atomes de carbone. Des exemples de tels groupes  
 5 comprennent les groupes méthyle, éthyle, propyle et isopropyle. Lorsque  $R^2$  représente un groupe acyle aliphatique, ce groupe contient de préférence de 2 à 18 atomes de carbone et des exemples de tels groupe comprennent les groupes alcanoyles (tels que acétyle,  
 10 propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, pivaloyle, caproyle, 2-méthylvaléryle, heptanoyle, octanoyle, 2-éthylhexanoyle, nonanoyle, décanoyle, undécánoyle, lauroyle, myristoyle, pentadécánoyle, palmitoyle et stéaroyle), des groupes alcénoyles tels  
 15 que des groupes acryloyle, méthacryloyle, tigloyle, sorboyle, 10-undécénoyle et oléoyle.

On préfère en général que  $R^1$  représente un groupe de formule  $-OR^2$  et que les deux groupes ou atomes représentés par  $R^2$  dans la formule I soient  
 20 identiques, c'est-à-dire que lorsque  $R^1$  représente un groupe hydroxy,  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, lorsque  $R^1$  représente un groupe alkoxy,  $R^2$  représente un groupe alkyle qui est identique à la fraction alkyle du groupe alkoxy; et lorsque  $R^1$  représente un groupe  
 25 acyloxy,  $R^2$  représente un groupe acyle qui est identique à la fraction acyle du groupe acyloxy, étant donné que de tels composés sont plus faciles à préparer. Cependant, ceci n'est pas une caractéristique essentielle de l'invention.

30 Des composés particulièrement préférés sont ceux dans lesquels :  $R^1$  représente un groupe hydroxy, un groupe alkanoyloxy en  $C_2-C_{12}$ , un groupe alcénoyloxy en  $C_3$  ou  $C_4$ , un groupe cinnamoyloxy, un groupe benzoyloxy ou un groupe alkoxy en  $C_1-C_3$ ;

## 4.

$R^2$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkanoylé en  $C_2-C_{12}$ , un groupe alcénoyle en  $C_3$  ou  $C_4$ , un groupe cinnamoylé, un groupe benzoylé ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ ; et

5  $n$  est 1, 2 ou 3, de préférence 2.

Etant donné que les diverses doubles liaisons présentes dans les composés de formule I peuvent prendre diverses configurations, ces composés peuvent exister sous forme d'un certain nombre d'isomères géométriques et la présente invention envisage l'utili-  
 10 sation à la fois des isomères individuels et des mélanges de deux ou plus de ces isomères. Ces configurations sont désignées suivant les symboles E, Z, recommandés par l'Union Internationale de Chimie Pure  
 15 et Appliquée et décrits dans "Journal of Organic Chemistry, 35, 2849 (1970).

Les exemples représentatifs des composés de formule I qui peuvent être utilisés dans la présente invention comprennent les suivants, qui sont tous  
 20 décrits dans la description du brevet britannique 1 533 377 et ces composés peuvent être préparés comme décrit dans cette description:

1. 7-Hydroxyméthyl-3,11,15-triméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraène-1-ol,
- 25 2. 1-Acétoxy-7-acétoxyméthyl-3,11,15-triméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraène,
3. 1-Crotonoyloxy-7-crotonoyloxyméthyl-3,11,15-triméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraène,
4. 1-Caproyloxy-7-caproyloxyméthyl- 3,11,15-  
 30 triméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraène,
5. 1-Cinnamoyloxy-7-cinnamoyloxyméthyl-3,11,15-triméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraène,
6. 1-Benzoyloxy-7-benzoyloxyméthyl-3,11,15-triméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraène,

## 5.

7. 1-Lauroyloxy-7-lauroyloxyméthyl-3,11,15-triméthyl-2,6,10,14-hexadecatétraène,
8. 1-Méthoxy-7-méthoxyméthyl-3,11,15-triméthyl-2,6,10,14-hexadecatétraène,
- 5 9. 7-Hydroxyméthyl-3,11-diméthyl-2,6,10-dodécatriène 1-ol,
10. 7-Hydroxyméthyl-3,11,15,19-tétraméthyl-2,6,10,14,18-icosapentaène-1-ol,
11. 1-Acétoxy-7-acétoxyméthyl-3,11,15,19-tétraméthyl-2,6,10,14,18-icosapentaène,
- 10 12. 1-Benzoyloxy-7-benzoyloxyméthyl-3,11,15,19-tétraméthyl-2,6,10,14,18-isocapentaène.

Les composés énumérés ci-dessus peuvent exister sous forme de leurs isomères suivants :

- 15 Composés 1 à 8 : isomères (E,Z,E), (E,E,E), (Z,E,E), (Z,Z,E), (Z,Z,Z), (Z,E,Z), (E,Z,Z) et (E,E,Z);
- Composé 9 : isomères (E,Z) et (E,E);
- Composés 10 à 12 : isomères (E,Z,E,E), (Z,E,E,E), (Z,Z,E,E), (E,Z,Z,E), (E,E,Z,E), (Z,Z,Z,E), (Z,E,Z,E) et (E,E,E,E).
- 20

Ces isomères individuels peuvent être préparés séparément comme décrit dans la description du brevet britannique 1 533 377 ou des mélanges des isomères peuvent être préparés et les isomères individuels isolés ensuite par des procédés connus. En variante, si on le désire, des mélanges d'isomères peuvent être utilisés dans la présente invention.

Parmi les composés énumérés ci-dessus, le composé particulièrement préféré est le composé n° 1, en particulier son isomère (E,Z,E).

Les composés de formule I favorisent très efficacement la guérison des plaies, ainsi que cela est démontré par les expérimentations suivantes.

En général, les facteurs essentiels impliqués

## 6.

dans le mécanisme de guérison des blessures sont la granulation exubérante et la prolifération subséquente des tissus connectif. La détermination de l'effet des composés de formule I sur le progrès de guérison des plaies a été démontré tout d'abord dans l'expérimentation 1 en mesurant l'effet des composés sur la granulation.

EXPERIMENTATION 1

Cet essai a été conduit en utilisant une méthode à l'implant de coton décrite par Penn et al. (J. Pharm. Pharmacol., 15, 798 (1963)) Les animaux d'essai étaient des rats mâles de la souche Wistar-Imamichi pesant chacun environ 250 g. Les rats ont été réunis par groupes de 5 pour chaque essai. L'implant de coton utilisé était formé à partir d'un filet de coton d'une longueur de 8 mm, d'un diamètre de 3 mm et d'un poids de  $15 \pm 1$  mg, dégraissé et stérilisé à sec. L'implant de coton a été imprégné d'une solution du composé d'essai dans 0,025 ml d'éthanol et ensuite séché, puis il a été implanté sous la peau dans le dos de l'animal au moyen d'un trocart, un implant étant inséré de chaque côté de l'animal. Après 5 ou 7 jours, la granulation formée est excisée et pesée tout d'abord à l'état humide et ensuite après séchage à 70°C jusqu'à poids constant.

L'expérimentation a été mise en oeuvre en deux essais, dans chacun desquels on a utilisé un groupe témoin dans lequel l'implant de coton était imprégné, mais aucune substance physiologiquement active n'était utilisée. Les composés d'essai utilisés étaient le composé 1, à savoir le (E,Z,E)-7-hydroxyméthyl-3,11,15-triméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraène-1-ol, à diverses doses (Essai 1) ou la cortisone seule ou en mélange avec le composé 1 (Essai 2). Les résultats sont résumés aux tableaux I et II et les poids donnés comprennent

7.

ceux du filet de coton (15 mg), les résultats étant donnés sous forme de la moyenne de ceux déterminés pour les cinq animaux de chaque groupe, plus ou moins l'erreur statistique. Deux résultats sont donnés pour  
5 chaque expérimentation, le premier étant le poids mouillé et le second étant le poids sec.

TABLEAU 1 (Essai 1)

| Composé   | Dose (mg) | Après (jours) | Poids de l'implant (mg)                | Signification statistique (cf témoin) |
|-----------|-----------|---------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| Témoin    | -         | 5             | $81,6 \pm 6,6$<br>( $27,7 \pm 1,1$ )   | -<br>-                                |
| Témoin    | -         | 7             | $60,5 \pm 2,7$<br>( $22,7 \pm 0,9$ )   | -<br>-                                |
| Composé 1 | 1         | 5             | $90,0 \pm 7,1$<br>( $29,4 \pm 2,1$ )   | NS<br>NS                              |
| Composé 1 | 1         | 7             | $86,2 \pm 3,8$<br>( $26,8 \pm 0,8$ )   | $P < 0,01$<br>$P < 0,05$              |
| Composé 1 | 3         | 5             | $155,2 \pm 13,4$<br>( $37,3 \pm 2,3$ ) | $P < 0,01$<br>$P < 0,01$              |
| Composé 1 | 3         | 7             | $114,2 \pm 13,3$<br>( $34,6 \pm 2,4$ ) | $P < 0,01$<br>$P < 0,01$              |
| Composé 1 | 10        | 5             | $186,0 \pm 16,4$<br>( $44,7 \pm 3,1$ ) | $P < 0,01$<br>$P < 0,01$              |
| Composé 1 | 10        | 7             | $217,0 \pm 21,5$<br>( $47,7 \pm 3,3$ ) | $P < 0,01$<br>$P < 0,01$              |

NS = non significatif ( $P > 0,05$ )

TABLEAU 2 (ESSAI 2)

| 5  | Composé<br>(Dose,mg)            | Après<br>(jours) | Poids (mg)<br>de l'implant                        | Signification<br>statistique |                     |
|----|---------------------------------|------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|---------------------|
|    |                                 |                  |                                                   | /témoin                      | /cortisone<br>seule |
| 10 | Témoin<br>(-)                   | 5                | 102,2 <sup>+</sup> 8,8<br>(29,8 <sup>+</sup> 1,5) | -                            | -                   |
|    | Témoin<br>(-)                   | 7                | 67,1 <sup>+</sup> 3,5<br>(27,8 <sup>+</sup> 1,3)  | -                            | -                   |
| 15 | Cortisone<br>(1)                | 5                | 50,8 <sup>+</sup> 1,8<br>(21,3 <sup>+</sup> 0,4)  | P<0,01<br>P<0,01             | NS<br>NS            |
|    | Cortisone<br>(1)                | 7                | 52,7 <sup>+</sup> 10,4<br>(22,8 <sup>+</sup> 1,6) | NS<br>P<0,05                 | NS<br>NS            |
| 20 | Cortisone (1)<br>+ Composé 1(3) | 5                | 77,9 <sup>+</sup> 4,0<br>(25,9 <sup>+</sup> 0,9)  | P<0,05<br>P<0,05             | NS<br>P<0,01        |
|    | Cortisone (1)<br>+ Composé 1(3) | 7                | 98,5 <sup>+</sup> 4,2<br>(28,1 <sup>+</sup> 0,9)  | P<0,01<br>NS                 | P<0,01<br>P<0,01    |
| 25 |                                 |                  |                                                   |                              |                     |

NS = non significatif (P>0,05)

Comme on peut le voir des résultats ci-dessus, le composé 1 augmente significativement les poids à l'état humide et à l'état sec de la granulation, démontrant ainsi sa capacité à promouvoir une granulation exubérante. De plus, le même composé antagonise de manière significative l'inhibition de la granulation exubérante qui serait autrement provoquée par la cortisone qui est connue pour avoir une activité glucocorticoïdique retardant la guérison des plaies .

EXPERIMENTATION 2

Les animaux d'essais utilisés dans cette expérimentation sont des rats mâles de souche Wistar, pesant chacun environ 300 g. Les rats sont utilisés par groupe de six pour chaque test.

- 5                    Sous anesthésie au pentobarbital, les poils du dos sont retirés et la peau est incisée le long de la ligne médiane sur une longueur d'environ 6 cm. Un morceau d'éponge de 1 x 6 x 0,3 cm est alors placé sous l'incision et la blessure est suturée avec des clips à des intervalles
- 10 de 1 cm. Les clips sont retirés le quatrième jour après l'opération. Le médicament est administré en faisant goûter une solution contenant 2 mg/ml de composé 1 dans de l'huile d'arachide sur l'éponge en une quantité de 0,5 ml immédiatement avant la suture et en quantités de 0,67 ml
- 15 immédiatement après et le premier et le second jours après la suture. La peau est enlevée le quatorzième jour après la suture et des échantillons de la peau sont préparés avec une largeur de coupe de 1 cm dans une direction perpendiculaire à la ligne de l'incision. La traction
- 20 (g/cm) requise pour déchirer la peau est déterminée en tirant les deux extrémités à une vitesse constante.

Un groupe d'animaux d'essais est traité comme décrit ci-dessus avec le composé 1; un autre groupe témoin d'animaux est traité de la même manière sauf que

25 l'huile d'arachide ne contient pas de médicament. Les résultats sont donnés dans le tableau 3.

TABLEAU 3

| 5<br><br><br><br><br>10 |                                  | Groupe témoin | Groupe traité |
|-------------------------|----------------------------------|---------------|---------------|
|                         | Résistance à la traction (g/cm)  | 765           | 859           |
|                         |                                  | 666           | 1112          |
|                         |                                  | 841           | 785           |
|                         |                                  | 836           | 804           |
|                         |                                  | 729           | 867           |
|                         |                                  | 692           | 936           |
| 15                      | Moyenne $\pm$ erreur statistique | 755 $\pm$ 30  | 894 $\pm$ 49  |
|                         | Signification statistique        |               | P<0,05        |

20 Comme on peut le voir à la lecture du tableau ci-dessus, le composé 1 augmente la traction nécessaire pour provoquer une déchirure au lieu de la blessure, ce qui indique sa capacité à promouvoir la guérison des blessures ou des plaies.

25 Les résultats des expérimentations ci-dessus montrent que les composés de l'invention sont efficaces pour la guérison des plaies y compris la thérapeutique des ulcères provoqués par des rayonnements, des ulcères de décubitus, des ulcères des jambes, des traumatismes, des  
30 engelures, des brûlures, des plaies post-opératoires générales et des plaies du rectum. Pour de telles utilisations les composés peuvent être administrés sous forme dissoute ou dispersée dans une base topique pharmaceutique. La base topique pharmaceutique peut être de type classique, telle  
35 qu'utilisée dans des compositions pharmaceutiques connues pour administration topique, choisie de manière à convenir pour le type de composition à formuler. La composition

peut de même contenir également un ou plusieurs adjuvants pharmaceutiques appropriés pour le type particulier de composition, tels que des émollients, des agents humectants, des agents de dispersion, des émulsifiants, des stabilisateurs d'émulsion, des gélifiants, des agents de mise en suspension, des conservateurs, des promoteurs d'absorption percutanés et des propulseurs d'aérosols. La composition peut en particulier contenir des ingrédients tels que des huiles naturelles ou synthétiques, des cires, des graisses, des paraffines, du pétrolatum, des alcools gras supérieurs, des alcools de laine, des acides gras supérieurs, des glycérides, des savons, des esters de sorbitane des polysorbates, des esters de macrogol et des éthers cellulosiques.

Ainsi par exemple des compositions suivant l'invention peuvent être formulées sous forme de pommades de crèmes topiques, de lotions, d'émulsions, de pâtes, de plâtre, de liquides et d'aérosols aqueux et non aqueux, et plus particulièrement sous forme de pommades de crèmes topiques, de lotions et de pâtes. La composition peut aussi être formulée en suppositoires. Dans chaque cas, la formulation quelle soit sous forme de pommades ou d'analogues ou sous forme de suppositoires, contient de préférence de 1 à 5% en poids de l'ingrédient actif et peut être administrée une ou plusieurs fois par jour. Des exemples d'ingrédients pour les diverses formulations sont les suivants :

Ingrédients pour des onguents huileux

Huiles et cires : huile d'olive, huile d'amande, huile de ricin, huile de sésame, huile de graines de coton, huile de palmiste, huile d'arachide, lanoline, cérésine, cire d'abeilles, cire de carnauba, spermacéti, cire microcristalline, paraffine (solide et liquide), squalane, squalène, pétrolatum.

Acides gras : acide stéarique, acide palmitique, acide myristique.

Alcools : alcool stéarylique, alcool cétylique, alcool oléylique.

Autres : "Plastibase" (polyéthylène dispersé dans de la paraffine liquide)

Ingrédients pour émulsions

a) Emulsion-eau-dans -huile

|    |                                    |       |
|----|------------------------------------|-------|
|    | 1. Pétrolatum                      | 90%   |
|    | Sesquioléate de sorbitanne         | 10%   |
|    | 2. Cire d'abeille                  | 5%    |
|    | Pétrolatum                         | 60%   |
|    | Huile minérale                     | 25%   |
|    | Sesquioléate de sorbitanne         | 10%   |
| 5  | 3. Petrolatum                      | 54%   |
|    | Sesquioléate de sorbitanne         | 6%    |
|    | Eau                                | 40%   |
|    | Agents de préservation             | q.s.  |
|    | 4. Pétrolatum                      | 40%   |
| 10 | Huile minérale                     | 15%   |
|    | Cire d'abeille                     | 4%    |
|    | Sesquioléate de sorbitanne         | 6%    |
|    | Eau                                | 35%   |
|    | Agents de préservation             | q.s.  |
| 15 | 5. Huile minérale                  | 50%   |
|    | Cire d'abeille                     | 10%   |
|    | Lanoline                           | 3,1%  |
|    | Sesquioléate de sorbitanne         | 1,0%  |
|    | Borax                              | 0,7%  |
| 20 | Eau                                | 35,2% |
|    | Agents de préservation             | q.s.  |
|    | B) <u>Emulsions huile dans eau</u> |       |
|    | 1. Huile minérale                  | 20%   |
|    | Alcool cétylique                   | 2%    |
| 25 | Pétrolatum                         | 5%    |
|    | Monostéarate de glycéryle          | 3%    |
|    | Polysorbate 60                     | 7%    |
|    | Eau                                | 63%   |
|    | Agents de préservation             | q.s.  |
| 30 | 2. Alcool stéarylique              | 25%   |
|    | Pétrolatum                         | 25%   |
|    | Propylène glycol                   | 12%   |
|    | Stéarate de polyoxyéthylène        | 5%    |
|    | Méthyl paraben                     | 0,2%  |
| 35 | Propyl paraben                     | 0,2%  |
|    | Eau                                | 33%   |

|    |                                                    |           |
|----|----------------------------------------------------|-----------|
|    | 3. Acide stéarique                                 | 20%       |
|    | Myristate d'isopropyl                              | 1%        |
|    | Monostéarate de glycéryle                          | 2%        |
|    | Polysorbate 60                                     | 8%        |
| 5  | Solution de sorbitol                               | 20%       |
|    | Eau                                                | 49%       |
|    | Agents de préservation                             | q.s.      |
|    | 4. Acide stéarique                                 | 1,5%      |
|    | Monostéarate de glycéryle                          | 8%        |
| 10 | Alcool cétylique                                   | 5%        |
|    | Alcool stéarylique                                 | 5%        |
|    | Myristate d'isopropylique                          | 4%        |
|    | Triéthanolamine                                    | 0,5%      |
|    | Méthyl paraben                                     | 0,1%      |
| 15 | Propyl paraben                                     | 0,2%      |
|    | Eau                                                | q.s. 100% |
|    | 5. Alcool cétostéarylique                          | 3,5%      |
|    | Myristate d'isopropyle                             | 6%        |
|    | Lauryl sulfate de sodium                           | 1%        |
| 20 | Méthyl paraben                                     | 0,1%      |
|    | Propyl paraben                                     | 0,2%      |
|    | Glycérol                                           | 8%        |
|    | Eau                                                | q.s. 100% |
|    | c) <u>Lotion huile dans eau</u>                    |           |
| 25 | Huile minérale                                     | 20%       |
|    | Alcool cétylique                                   | 2%        |
|    | Pétrolatum                                         | 5%        |
|    | Monostéarate de glycéryle                          | 3%        |
|    | Polysorbate 60                                     | 7%        |
| 30 | Eau                                                | 63%       |
|    | Agents de préservation                             | q.s.      |
|    | <u>Ingédients pour préparations hydrosolubles.</u> |           |
|    | a) <u>Base macrogol</u>                            |           |
|    | Macrogol 4000                                      | 55%       |
| 35 | Macrogol 400                                       | 35%       |
|    | Glycérol                                           | 10%       |

b) Bases pour gels.

|    |                                                                                               |      |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | 1. "Carbopol 940" -Polymère carboxyvin-<br>nylique)                                           | 1,0% |
|    | Hydroxyéthylcellulose                                                                         | 1,0% |
|    | Macrogol 300                                                                                  | 10%  |
| 5  | Ethanol                                                                                       | 30%  |
|    | Adipate de diisopropyle                                                                       | 20%  |
|    | Diisopropanolamine                                                                            | 1,1% |
|    | Eau q.s.                                                                                      | 100% |
|    | 2. "Carbopol 940" (polymère<br>carboxyvinyle)                                                 | 0,4% |
| 10 | Ether oxyéthylène d'alcool<br>oleylique                                                       | 2,5% |
|    | Résine WSR N-3000 "Polyox"<br>(copolymère de méthylcel-<br>lulose et d'oxyde d'éthy-<br>lène) | 0,2% |
|    | Fluide "Ucon 50H 86860"                                                                       | 10%  |
|    | PVP                                                                                           | 1,5% |
|    | Glycérol                                                                                      | 5%   |
|    | Diisopropylamine (10%)                                                                        | 3%   |
| 20 | Eau q.s.                                                                                      | 100% |

Les compositions ci-dessus peuvent aussi contenir des promoteurs d'absorption percutanée, tels que le diméthyl de sulfoxyde, le gallate de propyle, l'adipate de diisopropyle, le sébacate de diéthyle et le caproate d'éthyle.

Des exemples de formulation sont donnés ci-dessous dans lesquels le principe actif est le (E,Z,E)-7-hydroxyméthyl-3,11,15-triméthyl-2,6,10,14 hexadecatetraène-1.ol.

Exemple 130 Onguent

Il a été préparé par les procédés classiques en utilisant la formulation suivante:

|    |                  |                            |
|----|------------------|----------------------------|
|    | Principe actif   | 1,0 g                      |
|    | Huile d'olive    | 20 g                       |
| 35 | Vaseline blanche | pour faire 100 g au total. |

Exemple 2Crème topique

On a préparé le mélange suivant:

|   |                                             |        |
|---|---------------------------------------------|--------|
|   | Principe actif                              | 1,0 g  |
| 5 | Huile d'olive                               | 5,0 g  |
|   | Cétanol                                     | 2,0 g  |
|   | Acide stéarique                             | 5,0 g  |
|   | Ester d'acide alipha-<br>tique de glycérine | 12,0 g |
|   | Tween 60                                    | 5,0 g  |

10 D'autre part, on a également préparé le mélange  
suivant:

|    |                  |                            |
|----|------------------|----------------------------|
|    | Propylène glycol | 5,0 g                      |
|    | Méthyl paraben   | 0,1 g                      |
|    | Propyl paraben   | 0,02 g                     |
| 15 | Eau purifiée     | pour faire 100 g au total. |

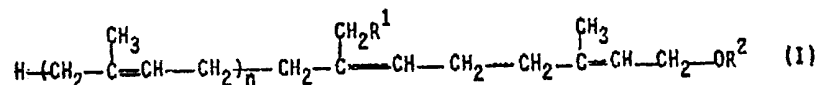
Ces deux compositions ont alors été mélangées par  
des moyens classiques pour donner un total de 100 g d'une  
crème topique à 100% en poids.

Exemple 320 Suppositoire

3 g de principe actif ont été mélangés avec  
97 g de Witepsol W-35 (marque déposée) pour préparer un  
suppositoire à 3%.

- REVENDICATIONS -

1 - Un composé destiné au traitement externe des plaies, et des blessures chez l'homme et les animaux, répondant à la formule (I) :



5 dans lequel :

$\text{R}^1$  représente un groupe hydroxy, un groupe alkoxy en  $\text{C}_1-\text{C}_8$ , un groupe acyloxy aliphatique, un groupe benzoyloxy ou un groupe cinnamoyloxy;

$\text{R}^2$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_8$ , un groupe acyle aliphatique, un groupe benzoyle ou un groupe cinnamoyle; et

$n$  représente un groupe entier de 1 à 3.

2 - Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que :

15  $\text{R}^1$  représente un groupe hydroxy, un groupe alkoxy en  $\text{C}_1-\text{C}_3$ , un groupe alkanoyloxy ou alcénoyloxy en  $\text{C}_2-\text{C}_{18}$ , un groupe benzoyloxy ou un groupe cinnamoyloxy;

$\text{R}^2$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_3$ , un groupe alcanoyle ou alcénoyle en  $\text{C}_2-\text{C}_{18}$ , un groupe benzoyle ou un groupe cinnamoyle; et

$n$  représente un nombre entier de 1 à 3.

25 3 - Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que  $\text{R}^1$  représente un groupe de formule  $-\text{OR}^2$  et les deux atomes ou groupes représentés par  $\text{R}^2$  dans le composé de formule (I) sont les mêmes.

4 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 7-hydroxyméthyl-3,11,15-triméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraène-1-ol.

5 - Composé suivant la revendication 4, qui est l'isomère (E, Z, E).

6 - Composition pharmaceutique pour usage externe, comprenant à titre d'ingrédient actif un composé suivant

l'une quelconque des revendications 1 à 5, dissoute ou dispersée dans une base pharmaceutique topique.

7 - Composition suivant la revendication 6, sous forme d'une pommade, d'une crème topique, d'une lotion  
5 ou d'une pâte.

8 - Composition suivant la revendication 6, sous forme de suppositoire.