



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 887.921

Classif. Internat.: A61K

Mis en lecture le:

01-07-1981

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu le procès-verbal dressé le 12 mars 1981 à 14 h. 55
au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à Mr. John E. McHUGH,*
4322 Hayvenhurst Avenue, Encino, Californie (Etats-Unis
d'Amérique),

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Procédé et composition pour le traitement
d'infections virales inflammatoires, de l'acné, des
dermatites et d'états arthritiques,

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et*
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 31 mars 1981

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

887901

90 263

Docket N° 159/63

BREVET D'INVENTION

DÉPOSANT

Monsieur John Edward McHUGH

TITRE

"Procédé et composition pour le traitement
d'infections virales inflammatoires, de l'acné,
des dermatites et d'états arthritiques"

REVENDECTION de PRIORITÉS

SANS PRIORITE



La présente invention est basée sur la découverte de ce que le 3,3-bis-(p-hydroxyphényl)-phtalide permet un traitement efficace de certains états inflammatoires de la peau, notamment des affections d'origine virale, l'arthrite, le rhumatisme et l'arthrite rhumatismale.

Il est depuis longtemps reconnu que la phénolphtaléine est un représentant du groupe des cathartiques primaires dérivés du diphenylméthane. L'effet cathartique de la phénolphtaléine passe pour avoir été découvert en 1902 et, depuis lors, ce composé a été largement utilisé dans des formulations laxatives. La phénolphtaléine est également considérée comme relativement non toxique (Goodman et Gillman, Pharmacological Basis of Therapeutics (4ème édition, 1977), "Cathartic and Laxatives" pages 1021 et 1022). La phénolphtaléine est également utilisée comme indicateur dans des titrages d'acides minéraux et organiques et de la plupart des bases alcalines.

Bien que des infections virales inflammatoires puissent être causées chez des êtres humains, des mammifères et d'autres animaux par une grande variété de virus, un virus fréquent qui produit des états rebelles au traitement est le virus de l'herpès simplex. Chez l'homme, le virus du type I produit normalement des infections au-dessus de la taille, tandis que le virus du type II produit des lésions au-dessous de la taille, dans la région génitale. Des manifestations courantes d'infections virales, y compris des infections dues à l'herpès simplex I, sont l'herpès labial (vésicules buccales, boutons de fièvre, etc.), la pharyngite, la kératite, des infections de la peau (panaris herpétique), l'encéphalite et des stomatites ulcéreuses chroniques. L'herpès simplex du type II peut provoquer des infections oropharyngées progénitales, la méningite et l'encéphalite. D'autres manifestations d'infections virales inflammatoires sont les ulcérations buccales, les vésications dues aux rayons solaires et d'autres lésions de la peau et conditions ulcéreuses de ce genre. Chez les mammifères tels que vaches, taureaux et moutons, les virus des types I et II infectent les yeux, les oreilles, la bouche et la partie supérieure des voies respiratoires. Les oiseaux

6

tels que les perroquets sont atteints d'infections virales dans leurs voies digestives, entre autres régions, par la maladie dite de New Castle.

Les infections virales inflammatoires se sont
5 montrées très difficiles à traiter et, dans de nombreux cas, on les laisse suivre leur cours avec un traitement symptomatique tel que pommades, anesthésiques locaux, etc. Le traitement d'infections dues à l'herpès simplex implique l'application d'une poudre à base d'iodure de bismuth en
10 milieu formique, l'application d'alcool camphré, d'épinéphrine, d'idoxuridine, d'adénine-arabinoside, de fortes doses de stéroïdes et un traitement par les rayons X ou par les rayons de Bucky ou Grenzstrahlen.

Les états inflammatoires de la peau (dermatites)
15 que l'on rencontre fréquemment comprennent la photodermatite et la dermatite actinique telle que les brûlures solaires, la kératose actinique, etc., le prurit eczémateux, les lésions aiguës et chroniques, les brûlures, les enflures et les vésications. Ces états sont également difficiles à traiter
20 avec des crèmes hydratantes, des lotions et d'autres agents topiques qui sont utilisés.

L'acné est une maladie du système pilo-sébacé qui comprend le follicule pileux et sa glande sébacée. Ces systèmes sont très nombreux sur le visage, mais on les
25 rencontre aussi en abondance sur le dos, le torse et les bras. (L. Kaminester, "Acne", Journal of the American Medical Association, 19 mai 1978, volume 239, n° 20, pages 2171-72). Normalement, les glandes sébacées sécrètent une matière huileuse appelée sébum qui monte à l'extrémité du follicule
30 pileux puis se répand à la surface de la peau. L'acné apparaît lorsque les canaux par lesquels le sébum huileux s'écoule sont obturés. Des bactéries, principalement Corynebacterium acnes, vivent dans les follicules pileux et décomposent des graisses complexes en triglycérides et en
35 acides gras libres.

Le follicule pileux obturé ou comédon se rompt fréquemment dans les couches inférieures de la peau et fait arriver dans le derme des acides gras libres, de la matière

cornée, de la matière grasse, des poils et des produits bactériens, en créant une réponse à la présence d'un corps étranger toxique, ce qui peut laisser une trace de cicatrisation. Un traitement de l'acné récemment recommandé
5 implique l'absorption orale d'antibiotiques qui réduisent efficacement le nombre de bactéries de l'espèce C. acnes. Ce sont la tétracycline et l'érythromycine, qui se concentrent sélectivement autour des follicules pileux en réduisant ainsi le nombre de C. acnes et l'inflammation subséquente. Ces
10 antibiotiques peuvent aussi être appliqués topiquement. Kaminester rapporte que des applications topiques d'antibiotiques sont inférieures à l'administration orale d'antibiotiques et ne doivent pas être utilisées dans des cas sévères d'acné inflammatoire. Des préparations topiques de
15 trétinoïne et de peroxyde de benzoyle ont aussi exercé des effets bénéfiques.

L'arthrite est l'inflammation d'une articulation, s'accompagnant ordinairement de douleur. Elle peut résulter de diverses conditions telles qu'une infection, un traumatisme et
20 des affections par dégénérescence des articulations.

Le rhumatisme est un état aigu ou chronique caractérisé par un endolorissement et une raideur des muscles, et des douleurs des articulations et des structures associées.

L'arthrite rhumatismale est une maladie systé-
25 mique caractérisée par des modifications inflammatoires des articulations et des structures associées. Elle tend à être chronique. Il n'existe pas de méthode curative spécifique pour cette maladie et une physiothérapie et des mesures orthopédiques sont souvent utilisées pour son traitement. Diverses
30 méthodes spéciales de traitement ont été tentées, avec divers degrés d'efficacité.

Il est bien connu que la phénolphtaléine est très insoluble dans l'eau. Lorsque de la phénolphtaléine est ingérée dans le corps humain, moins de 15 % de la substance
35 active en solution sont absorbés dans le courant sanguin. Le reste du médicament est excrété dans les matières fécales.

L'un des buts de la présente invention est de trouver une méthodologie apte à faciliter la dissolution de la

phénolphtaléine tant à l'eau chaude qu'à l'eau froide. Cette solubilité favorise non seulement son aptitude à être ingérée par, et injectée dans, l'organisme de l'homme ou d'autres mammifères, mais permet également des applications topiques au
5 moyen de milieux aqueux, ou la préparation de capsules ou de comprimés destinés à être ingérés par l'organisme d'un mammifère.

Un autre but de la présente invention est de mettre au point un traitement efficace à action rapide
10 d'infections virales inflammatoires et de maladies inflammatoires de la peau.

L'invention a en outre pour objet de trouver un agent topique apte à arrêter des dermatites.

Un autre but de la présente invention est de
15 mettre au point un traitement efficace à action rapide de l'arthrite, du rhumatisme et de l'arthrite rhumatismale ainsi que de la douleur et des symptômes qui l'accompagnent.

Un autre objet de la présente invention est de trouver un agent topique qui permet de prévenir l'acné et qui
20 facilite sa guérison.

Le procédé de l'invention permet le traitement d'infections virales inflammatoires, de l'acné et de l'arthrite, du rhumatisme et de l'arthrite rhumatismale, par l'application de 3,3-bis-(p-hydroxyphényl)-phtalide (appelé
25 ci-après phénolphtaléine) seul ou en association avec un support, ou en mélange avec un bicarbonate du groupe I du Tableau Périodique. Ces mélanges peuvent être anhydres ou peuvent être des solutions dans l'eau, et le traitement peut être effectué par injection, par ingestion ou par application
30 topique sur l'aire infectée. Ces mélanges peuvent être préparés sous la forme de comprimés, de capsules ou sous une forme similaire destinée à être utilisée par ingestion.

Ces mélanges peuvent aussi être appliqués comme agent topique dans le cadre de l'invention pour atténuer ou
35 guérir l'herpès labialis, les vésicules buccales, les vésications dues aux rayons solaires, les ulcérations buccales, la photodermatite, la dermatite actinique, la kératose actinique et la dermatite se manifestant par un

prurit, des lésions aiguës et chroniques, des brûlures, de l'enflure et la formation de vésicules sur la peau. Lorsque la phénolphtaléine est appliquée comme agent topique, elle peut être mélangée avec un support convenable et elle peut
5 être formulée en une crème hydratante à action antivirale. A titre de variante, elle peut être mélangée avec un bicarbonate pour former une solution aqueuse ou un mélange anhydre.

Dans une préparation topique renfermant des antibiotiques, la phénolphtaléine peut être appliquée au
10 traitement efficace de l'acné. Dans de telles applications, le support convenable est choisi de manière à éviter les agents favorisant la formation de comédons.

Dans une étude clinique officieuse, quarante-et-un patients présentant des symptômes d'herpès labialis ont été
15 traités avec des doses orales de phénolphtaléine. Les patients ont été traités à différents moments pendant une période d'environ deux mois. La dose initiale était de 100 mg, administrée toutes les huit heures pendant la première journée et toutes les douze heures ensuite. En raison des pertur-
20 bations dues à l'effet laxatif de la phénolphtaléine, la dose a été réduite à 30 mg dans les premiers moments de l'essai. Sur les quarante-et-un patients traités, trente-neuf ont été totalement rétablis en deux jours, sans aucun signe de développement des vésicules buccales. Les deux autres patients
25 se sont rétablis totalement sans aucune enflure ni signes visibles de vésicules buccales restant au bout de trois jours. On a choisi au hasard, sur des fiches cliniques, un groupe témoin de vingt-quatre patients présentant des symptômes d'herpès labialis. Sur ces vingt-quatre patients, cinq ont été
30 exclus à cause de l'absence totale de signes précoces d'infection. Les dix-neuf autres patients ont été traités de façon classique pendant une période de dix jours. Quatre seulement ont présenté une atténuation même partielle du développement de vésicules buccales et quinze ont présenté des
35 vésicules buccales et des boutons qui se sont développés activement et qui ont duré jusqu'à quatre semaines.

Des observations suivies effectuées sur les quarante-et-un patients traités à la phénolphtaléine n'ont



révélé aucun développement d'herpès labialis. Les résultats de cette étude officieuse indiquent que la phénolphtaléine est un médicament très actif pour prévenir et arrêter le développement de vésicules buccales et de boutons au moment où ils commencent à apparaître chez des patients.

Des doses orales de phénolphtaléine ont été administrées avec succès à des malades atteints d'infections du type de l'herpès simplex, comprenant des vésicules buccales, des boutons de fièvre et de l'herpès génital. Des doses orales se sont également montrées capables d'atténuer et de faire disparaître en quelques heures des ulcérations buccales.

La phénolphtaléine a été associée avec succès à des agents aptes à atténuer d'autres symptômes de rhume et de grippe qui accompagnent souvent des infections virales inflammatoires. On a préparé à cette fin des comprimés renfermant les ingrédients indiqués sur le tableau I. Dans certaines formulations, la teneur en phénolphtaléine était de 100 mg, mais cette quantité a été réduite à 30 mg du fait que les patients se sont plaints d'un effet laxatif. D'autres formulations renfermant des antihistaminiques, des agents décongestifs, des analgésiques et des antipyrétiques sont aisés à concevoir pour l'homme de l'art et peuvent être choisis pour des affections particulières à traiter.

Ingrédient	TABLEAU I	
	Quantité nominale	Quantité analysée
Phénolphtaléine	30 mg	27,6 mg
Acétaminophène	325 mg	316,0 mg
Caféine	33 mg	36,1 mg
Maléate de chlorphéniramine	2 mg	1,9 mg
Chlorhydrate de phényléphrine	10 mg	9,7 mg

Plus de vingt hommes et femmes ont fait connaître à la Demanderesse qu'ils étaient atteints d'herpès simplex et qu'ils étaient soulagés des vésicules buccales et d'autres inflammations dues à l'herpès simplex par l'absorption de comprimés. La dose recommandée est d'un comprimé toutes les

huit heures pendant la première journée, puis d'un comprimé toutes les douze heures jusqu'à ce que les symptômes aient disparu. Une patiente a fait savoir qu'elle souffrait de vésicules buccales depuis des années et que l'ingestion de comprimés à 30 ou à 100 mg de phénolphtaléine, les autres ingrédients correspondant aux indications du tableau I, a donné des résultats satisfaisants contre les vésicules buccales.

Un homme ayant fait usage de comprimés ayant la composition indiquée sur le tableau I a fait connaître qu'il souffrait d'herpès simplex II caractérisé, depuis 1972. Il a indiqué qu'il absorbait les doses recommandées et que le développement de l'herpès simplex II s'était arrêté.

De la phénolphtaléine a aussi été préparée pour l'application topique par formulation à une concentration de 8,80 mg/ml avec la protéine du collagène naturel additionnée de D-panthénol provitaminique, de lécithine et d'allantoïne. La formulation topique constituait une crème hydratante qui a permis de traiter efficacement des dermatites telles que photodermatite, dermatite actinique, kératose actinique, eczéma, prurit, lésions aiguës et chroniques, brûlure, enflure, vésication et acné. De la phénolphtaléine a été formulée à la même concentration en une pommade topique avec du peroxyde de benzoyle et de la calamine base et la formulation s'est montrée apte à soulager efficacement les symptômes de l'acné vulgaire et de l'acné conglobata.

Dans le traitement de dermatites, on a utilisé une formulation contenant 500 mg de phénolphtaléine associée à 56,8 ml d'une crème hydratante pour la peau contenant de l'eau purifiée (USP), de la vitamine E, du monostéarate de polyoxyéthylène, du monostéarate de glycérol, du propylèneglycol, de l'alcool éthylique, de l'alcool stéarylique et du parabens. Cette préparation topique s'est montrée efficace pour activer la guérison et la formation de peau neuve dans le traitement d'éruptions, de défauts cutanés et de lésions de la peau accompagnant souvent la vieillesse.

Comme cela est évident pour l'homme de l'art, la phénolphtaléine destinée à être administrée par voie orale

peut être formulée avec divers autres agents pour traiter des états pathologiques associés à la maladie pour laquelle la phénolphtaléine est choisie. Bien que la phénolphtaléine administrée par voie orale soit efficace à des doses allant au moins jusqu'à 100 mg, la dose préférée va d'environ 15 à 30 mg en vue d'éviter l'effet laxatif indésirable. La dose orale peut être administrée sous la forme de comprimés, de suspensions ou de solutions.

Dans la préparation d'applications topiques pour le traitement d'affections externes telles que dermatite et acné de même qu'arthrite, rhumatisme et états apparentés, la phénolphtaléine est formulée conformément à l'invention avec des supports ou des bases convenables pour faciliter l'application à la zone visée ou affectée ou l'absorption dans cette zone. Un groupe de supports comprend les supports à base d'huile pour l'application externe, ce groupe comprenant le diméthylsulfoxyde (DMSO), la vaseline, une huile minérale et la lanoline anhydre. Dans la plupart des applications topiques, la concentration de la phénolphtaléine dans le support peut varier entre de larges limites. Par exemple, une quantité de 500 mg dans environ 57 ml de support est efficace contre l'acné. On pense qu'une concentration d'au moins environ 8,80 mg/ml de support est efficace.

Un autre support utile dans l'application externe est un mélange de 10 % de salicylate de méthyle et de lanoline, avec 20 % de phénolphtaléine. Le salicylate de triéthanolamine peut remplacer le salicylate de méthyle. Un mélange de polyéthylèneglycol utilisé comme support avec la phénolphtaléine est également efficace en applications externes.

Un mélange de 0,1 % de phénolphtaléine avec la solution de support renfermant 1,4 % d'alcool polyvinylique et 0,004 % de chlorure de benzalkonium comme conservateur, avec addition de chlorure de sodium et d'édétate disodique pour maintenir l'isotonicité de la solution, est utile pour des applications externes en collyre. Une autre solution pour l'application externe en collyre peut être préparée avec du nitrate phénylmercurique, du chlorure de benzalkonium et de

l'acide borique comme solution de support, et de la phénolphtaléine à la dose efficace. Les exemples ci-dessus ne sont nullement limitatifs, et le cadre de l'invention s'étend à toutes concentrations efficaces en phénolphtaléine dans des supports.

Des compositions à appliquer topiquement ont été préparées pour le traitement des manifestations externes, des affections et des symptômes de l'arthrite, du rhumatisme et de l'arthrite rhumatoïdale, ou d'affections similaires. De la phénolphtaléine a été formulée avec un support topique formé de diméthylsulfoxyde (DMSO) pour faciliter l'application de la phénolphtaléine à la zone affectée et son absorption dans cette zone en vue d'atténuer la douleur et de traiter la zone en question. On a découvert que le DMSO était un solvant particulièrement efficace pour la phénolphtaléine. Il suffit de 1 ml de DMSO liquide pour dissoudre 200 mg de phénolphtaléine ou des poudres contenant de la phénolphtaléine. Ce facteur, conjointement avec l'aptitude connue du DMSO à pénétrer dans un tissu organique, permet vraisemblablement d'utiliser de plus faibles doses de phénolphtaléine tant en applications orales qu'en applications topiques ainsi que dans la préparation de solutions injectables. Par exemple, la solution de phénolphtaléine dans le DMSO peut être formulée dans des supports topiques qui doivent favoriser la pénétration de la phénolphtaléine dans la peau ou son ingestion.

Dans la préparation du mélange de phénolphtaléine et de DMSO, un mélange efficace comprend 150 mg de phénolphtaléine dans 1 ml de DMSO. Cette concentration n'est pas considérée comme étant une limite inférieure, attendu que la solubilité maximale de la phénolphtaléine dans le DMSO n'a pas été déterminée. Un autre mélange efficace nécessite de mélanger du DMSO avec de la phénolphtaléine (déjà en solution aqueuse), puis d'associer la solution résultante à toutes crèmes ou pommades de base ou autre support convenable, par exemple lanoline ou vaseline.

En vue de permettre une meilleure activation, absorption et circulation de la phénolphtaléine dans

1

l'organisme d'un mammifère, à une force supérieure à 15 % de la dose administrée, le passage à travers les parois de l'estomac et de l'intestin grêle, en vue de l'absorption dans le courant sanguin, s'impose. Etant donné que le système circulatorio du corps humain et des mammifères et les liquides corporels sont à base aqueuse, la solubilité dans l'eau de la phénolphtaléine exalte son efficacité.

Conformément à l'invention, on donne les indications suivantes pour l'obtention de préparations hydrosolubles destinées au traitement de tous les états mentionnés ci-dessus. L'efficacité par absorption de la phénolphtaléine peut être élevée à partir des 15 % de la dose, comme indiqué ci-dessus, par la préparation d'un mélange de phénolphtaléine et d'un bicarbonate. Bien que l'élévation réelle n'ait pas été déterminée, d'après les exemples qui suivent, on pense que la phénolphtaléine peut être rendue à peu près totalement soluble dans l'eau. Ainsi, une plus grande quantité de la phénolphtaléine dissoute traverse les parois intestinales dans une administration orale. Cette absorption favorise grandement l'aptitude de la phénolphtaléine au traitement d'infections virales telles que celles des types I et II de l'herpès simplex. Comme indiqué ci-dessus, la dose préférée se situe entre 15 et 30 mg de phénolphtaléine dans une application orale, pour éviter les effets laxatifs. Pour une absorption maximale de 15 %, la quantité réelle absorbée dans l'organisme de mammifères ne serait que d'environ 2 à 5 mg. Toutefois, avec l'amélioration exceptionnelle de la solubilité dans l'eau selon l'invention, la dose quasi totale de phénolphtaléine est supposée apte à traverser les parois intestinales. Cela permet de réduire sensiblement l'importance des doses.

Cet aspect de l'invention implique le mélange de phénolphtaléine et de bicarbonate de sodium avec de l'eau, la formation d'une pâte humide, le chauffage de cette pâte à une température inférieure au point d'ébullition de l'eau, l'évaporation de la quasi-totalité de l'eau contenue dans la pâte pour former ainsi un mélange sensiblement anhydre, le broyage du mélange résultant en une poudre, la dissolution de

ce mélange pulvérulent dans de l'eau chaude ou froide, éventuellement sous agitation, de manière à former une solution de phénolphtaléine. La solution résultante peut être appliquée par voie hypodermique, intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée, topiquement ou par ingestion à un être humain ou à un autre mammifère ou à un autre animal atteint.

L'invention est illustrée par les exemples suivants, donnés à titre non limitatif :

10

EXEMPLE 1

De la phénolphtaléine (3,3-bis(p-hydroxyphényl)-phtalide de qualité purifiée N.F.) et du bicarbonate de sodium (NaHCO_3), tous deux sous forme de poudre, sont mélangés dans le rapport de 4 parties en poids de phénolphtaléine pour 1 partie en poids de bicarbonate. Le mélange en poudre est homogénéisé, puis légèrement humidifié avec de l'eau distillée pour former un mélange à consistance pâteuse. En une très courte période, moins de 5 minutes plus tard, ce mélange est chauffé à environ 80°C pendant environ 30 minutes. A la fin de cette période, l'humidité s'est à peu près totalement évaporée. Le mélange résultant est ensuite pulvérisé. 200 mg de poudre sont ensuite totalement dissous dans 113,6 ml d'eau chaude (dans la plage de 49 à 77°C) pour former une solution. La solution résultante est prête à être administrée par injection, appliquée topiquement ou ingérée directement.

30

EXEMPLE 2

La poudre sèche préparée conformément à l'exemple 1 est dissoute à l'eau froide sous agitation. Au bout d'environ 5 minutes, une solution stable s'est formée. Cette solution est prête à être injectée, appliquée topiquement ou ingérée.

35

EXEMPLE 3

Après la formation de la poudre sèche conformément à l'exemple 1, le mélange peut être transformé en comprimés ou introduit dans des capsules gélatineuses en vue de l'ingestion orale.

EXEMPLE 4

Dans la conduite des opérations de l'exemple 1, le mélange en pâte est chauffé à environ 39°C. Cela raccourcit le temps d'évaporation de l'eau à moins de 30 minutes.

5

EXEMPLE 5

Après le mélange de la phénolphtaléine et du bicarbonate en poudre comme décrit dans l'exemple 1, le mélange pulvérulent obtenu est agité dans l'eau chaude (entre 10 49 et 77°C), en proportion de 200 mg de poudre pour 113,6 ml d'eau. Toute la phénolphtaléine ne se dissout pas dans la solution alcaline de bicarbonate de sodium. Il se forme au contraire une suspension de phénolphtaléine. En une période approximative de 3 minutes, environ 50 % de la phénolphtaléine 15 se sédimentent dans la solution.

EXEMPLE 6

On introduit 50 mg de bicarbonate de sodium dans de l'eau chaude en agitant jusqu'à ce que le bicarbonate de sodium se soit dissous. On ajoute ensuite 200 mg de phénolphtaléine à cette solution et on agite pendant environ 20 15 minutes. La phénolphtaléine se sédimente très rapidement dans la solution après que l'agitation a cessé. Environ 50 % de la phénolphtaléine se sédimentent en moins d'environ 25 5 minutes.

EXEMPLE 7

De la phénolphtaléine en poudre est humidifiée avec de l'eau, puis chauffée et déshydratée. Le produit est 30 une poudre sèche de phénolphtaléine. Du bicarbonate de sodium en poudre est humidifié jusqu'à consistance pâteuse avec de l'eau, puis chauffé à sec. Le bicarbonate de sodium ainsi préparé est dissous dans de l'eau chaude. La phénolphtaléine préalablement traitée est ajoutée à cette solution. La 35 formation d'une suspension de phénolphtaléine nécessite environ 10 à 15 minutes d'agitation. Dans les 5 minutes qui suivent la fin de l'agitation, la phénolphtaléine commence à se sédimenter.



EXEMPLE 8

On modifie le mode de préparation du mélange destiné au traitement d'une infection virale décrit dans l'exemple 1 en changeant le rapport des composants de manière qu'il ait une valeur quelconque allant de 1 partie de phénolphtaléine pour 1 partie de bicarbonate de sodium (rapport 1:1) à 10 parties de phénolphtaléine pour 1 partie de bicarbonate de sodium (rapport 10:1). Chacune de ces préparations est soluble dans l'eau comme décrit dans l'exemple 1.

10

EXEMPLE 9

On a également constaté que le procédé de l'exemple 1 pouvait être modifié par l'utilisation d'un rapport de 1:2 seulement, c'est-à-dire 1 partie de phénolphtaléine pour 2 parties de bicarbonate de sodium. On n'a observé aucun effet désavantageux sur la solubilité de la phénolphtaléine dans l'eau.

Il va de soi que la présente invention n'a été décrite qu'à titre explicatif mais nullement limitatif, et que de nombreuses modifications peuvent y être apportées sans sortir de son cadre.

REVENDICATIONS

1. Médicament pour le traitement, en particulier, de l'état, de l'affection ou d'un symptôme d'une infection virale inflammatoire, telle qu'une infection virale d'Herpes Simplex, de vésicules buccales, de vésications dues aux rayons solaires, d'ulcérations buccales, de photodermatite, de dermatite actinique, de kératose actinique, de dermatite, d'acné, de douleurs de l'arthrite, de rhumatisme et de polyarthrite chronique évolutive chez les mammi-
5 fères, en particulier chez l'homme, caractérisé en ce qu'il comprend une quantité efficace de 3,3-bis(p-hydroxyphényl)-phtalide et un véhicule ou support topique.
10

2. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en un mélange de 3,3-bis-(p-hydroxyphényl)-phtalide et d'un bicarbonate de métal
15 du Groupe I, ce bicarbonate étant de préférence le bicarbonate de sodium.

3. Médicament suivant la revendication 2, dans lequel le mélange est dispersé dans un support topique, une solution aqueuse dispersée dans un support topique
20 ou est une solution comprenant en outre de l'eau.

4. Médicament suivant la revendication 1 ou 3, dans lequel le support ou véhicule topique est choisi parmi le diméthylsulfoxyde, la vaseline, une huile minérale, la lanoline anhydre, le polyéthylèneglycol, le salicylate de méthyle, le salicylate de triéthanolamine, l'alcool poly-
25 vinylique, le chlorure de benzalkonium, le nitrate phénylmercurique, le chlorure de sodium, l'acide borique et l'édétate disodique, et leurs mélanges.

5. Médicament suivant la revendication 2, dans le lequel le mélange est sous une forme permettant son appli-
30 cation par injection ou ingestion.

6. Procédé pour former un composé de 3,3-bis(p-

hydroxyphényl)-phtalide, qui convient au traitement topique de mammifères atteints ou présentant des symptômes d'infection virale inflammatoire, de vésicules buccales, de vésications dues aux rayons solaires, d'ulcérations buccales, de photodermatite, de dermatite actinique, de kératose actinique, de dermatite, d'acné, de douleurs de l'arthrite, de rhumatisme et de polyarthrite chronique évolutive, consistant à préparer un mélange de 3,3-bis(p-hydroxyphényl)-phtalide et d'un support ou véhicule topique.

7. Procédé pour former une solution aqueuse de 3,3-bis-(p-hydroxyphényl)-phtalide, qui convient au traitement topique de mammifères atteints ou présentant des symptômes d'infection virale inflammatoire, de vésicules buccales, de vésications dues aux rayons solaires, d'ulcérations buccales, de photodermatite, de dermatite actinique, de kératose actinique, de dermatite, d'acné, de douleurs de l'arthrite, de rhumatisme et de polyarthrite chronique évolutive, consistant :

(a) à former un mélange de 3,3-bis(p-hydroxyphényl)-phtalide et d'un bicarbonate d'un métal du Groupe I ;
(b) à ajouter de l'eau au mélange pour former une pâte ;

(c) à chauffer la pâte à une température inférieure au point d'ébullition de l'eau pendant une période suffisante pour évaporer la quasi-totalité de l'eau, de manière à former un mélange sensiblement sec.

8. Procédé suivant la revendication 7, comprenant en outre l'addition d'un support ou véhicule topique.

9. Procédé suivant la revendication 6 ou 8, dans lequel le composé est utilisé dans une proportion d'environ 150 à 250 mg de 3,3-bis(p-hydroxyphényl)-phta-

lide pour 28,4 ml de support topique.

10. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 6, 8 et 9, comprenant le choix du support topique parmi la vaseline, une huile minérale, la lanoline anhydre, le polyéthylèneglycol, le salicylate de méthyle, le salicylate de triéthanolamine, l'alcool polyvinylique, le chlorure de benzalkonium, le nitrate phénylmercurique, le chlorure de sodium, l'acide borique et l'édétate disodique, et leurs mélanges.

10 11. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 6 à 10, comprenant en outre l'addition de diméthylsulfoxyde.

12. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 6 à 11, dans lequel l'infection virale inflammatoire est une infection virale du type de l'Herpes Simplex.

13. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le bicarbonate de métal du Groupe I est le bicarbonate de sodium.

14. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 7, 9 et 13, comprenant la dissolution du mélange dans de l'eau.

15. Procédé suivant la revendication 7, comprenant la préparation d'un mélange dans une proportion d'environ 4 parties en poids de 3,3-bis(p-hydroxyphényl)-phthalide pour environ une partie en poids du bicarbonate de métal du Groupe I.

16. Procédé suivant la revendication 15, comprenant la dissolution du mélange dans de l'eau dans une proportion d'environ 200 mg de mélange pour 113,6 ml d'eau.

17. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un support convenant pour l'ingestion.

18. Composition hydrosoluble et éventuellement

✓

en suspension dans un support ou véhicule, caractérisée en ce qu'elle est formée de 3,3-bis-(p-hydroxyphényl)-phtalide et d'un bicarbonate de métal du Groupe I, ce dernier étant de préférence le bicarbonate de sodium.

5 19. Composition, caractérisée en ce qu'elle comprend du 3,3-bis-(p-hydroxyphényl)-phtalide et un support topique.

10 20. Composition suivant la revendication 18 ou 19, comprenant également de l'eau et éventuellement en suspension dans véhicule ou support.

21. Composition suivant la revendication 18, comprenant environ 4 parties en poids de 3,3-bis(p-hydroxyphényl)-phtalide et environ une partie en poids d'un bicarbonate de métal du Groupe I.

15 22. Composition suivant la revendication 20 ou 21, comprenant en outre 113,6 ml d'eau pour 200 mg de mélange, avec éventuellement mise en suspension dans un véhicule ou support topique.

20 23. Composition, comprenant du 3,3-bis(p-hydroxyphényl)-phtalide et un véhicule ou support topique dans une proportion d'environ 150 à 250 mg de 3,3-bis(p-hydroxyphényl)-phtalide pour 28,4 ml du support.

25 24. Composition suivant l'une quelconque des revendications 19, 20, 22 ou 23, dans laquelle le support ou véhicule topique est choisi parmi le diméthylsulfoxyde, la vaseline, une huile minérale, la lanoline anhydre, le polyéthylèneglycol, le salicylate de méthyle, le salicylate de triéthanolamine, l'alcool polyvinylique,
30 le chlorure de benzalkonium, le nitrate phénylmercurique, le chlorure de sodium, l'acide borique et l'édétate disodique, et leurs mélanges.

25. Méthode de traitement de l'état, de l'affec-

d

injection ou son ingestion.

30. Méthode suivant l'une quelconque des revendications 25 à 29, dans laquelle l'infection virale inflammatoire est une infection virale du type de l'Herpes Simplex.

5 31. Méthode suivant l'une quelconque des revendications 25 à 30, dans laquelle le mammifère traité est un être humain.

10 32. Méthode suivant l'une quelconque des revendications 26 à 31, dans laquelle le bicarbonate de métal du Groupe I est le bicarbonate de sodium.

33. Méthode suivant l'une quelconque des revendications 25 à 32, dans laquelle le composé est utilisé dans une proportion d'environ 150 à 250 mg de 3,3-bis(p-hydroxyphényl)-phtalide pour 28,4 ml de support topique.

15 34. Méthode suivant l'une quelconque des revendications 25 à 33, dans laquelle le mélange est utilisé dans une proportion d'environ 4 parties en poids de 3,3-bis(p-hydroxyphényl)-phtalide pour environ une partie en poids du bicarbonate de métal du Groupe I.

20 35. Méthode suivant l'une quelconque des revendications 25 à 34, comprenant la dissolution du mélange dans de l'eau en une proportion d'environ 200 mg du mélange pour 113,6 ml d'eau.

Bruxelles, le 12 mars 1981

P.Pon John Edward McHUGH

P.Pon du Bureau GEVERS, société anonyme

