



MINISTÈRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 895.743

Classif. Internat. :

A61K/C07D

Mis en lecture le :

28-07-1983

**Le Ministre des Affaires Economiques,**

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

*Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;*

*Vu le procès-verbal dressé le 28 janvier 1983 à 15 h. 15*

*au Service de la Propriété industrielle;*

## ARRÊTE :

**Article 1.** — *Il est délivré à la Sté dite : THE UPJOHN COMPANY  
301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan (Etats-Unis  
d'Amérique),*

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

*un brevet d'invention pour : Agents pour le traitement de la leucémie  
et leur utilisation*

*qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet  
déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 1er février 1982,  
n°s 344.444, 344.443, 344.442 et 344.704 au nom de  
P.L. Lomen dont elle est l'ayant cause.*

**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 28 juillet 1983

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :  
Le Directeur Général,

R. RAUX.

395743

**MEMOIRE DESCRIPTIF**

déposé à l'appui d'une demande de

**BREVET D'INVENTION**

formée par

THE UPJOHN COMPANY

pour:

"Agents pour le traitement de la leucémie et leur utilisation"

Priorité de quatre demandes de brevet aux Etats-Unis d'Amérique déposées le 1er février 1982, sous les n° 344.444, 344.443, 344.442 et 344.704 au nom de Pavel Luboslav Lomen.

-----



"Agents pour le traitement de la leucémie et leur utilisation"

La présente invention est relative à une nouvelle application de composés connus. On administre du  
5 flurbiprofène (acide 3-fluoro-4-phénylhydratropique) ou de l'ibuprofène (acide p-isobutylhydratropique), ou bien un de leurs sels ou esters pharmacologiquement acceptables, à des adultes et enfants souffrant de leucémie myélogène chronique ou aiguë, ces adultes et en-  
10 fants étant traités pour la maladie par des méthodes chimiothérapeutiques utilisant des agents cytotoxiques simples ou multiples. Le flurbiprofène ou l'ibuprofène et les agents chimiothérapeutiques sont administrés à des jours différents.

15 La leucémie myélogène, une leucémie non lymphocytaire, apparaît chez les enfants et les adultes sous deux formes, à savoir les formes aiguë et chronique. On a utilisé divers modes de traitement utilisant des agents cytotoxiques comme traitement chimio-  
20 thérapeutique. Ces agents cytotoxiques sont, par exemple, le busulfan, le chlorambucil, la 6-mercaptopurine, la vincristine, la doxorubicine, la cytarabine, le méthotrexate et la 5-azacytidine. On a utilisé des combinaisons des agents cytotoxiques précédents utilisés  
25 dans des séquences diverses, comme, par exemple, celles

décrites dans Treatment of Acute Myelogenous Leukemia in Children and Adults, Weinstein et coll., The New England Journal of Medicine, vol. 303, n° 9, 28 août 1980, pp. 473-478. On a utilisé un mode de dosage employant un seul agent cytotoxique comme décrit dans Cancer, vol. 47, N° 7, 1er avril 1981, pages 1739-1742 et dans Annals of Internal Medicine, vol. 85 (1976), pages 237-245.

Le flurbiprofène, un médicament anti-inflammatoire non stéroïdique (NSAID), a été utilisé dans les arthroses et les maladies rhumatismales des articulations ainsi que pour réduire l'adhésivité des plaquettes.

L'ibuprofène, un médicament anti-inflammatoire non stéroïdique (NSAID), a été utilisé dans les arthroses et les maladies rhumatismales des articulations ainsi que pour réduire l'adhésivité des plaquettes.

Les composés actifs de la présente invention sont le flurbiprofène (acide 3-fluoro-4-phénylhydratropique) ou l'ibuprofène (acide p-isobutylhydratropique), englobant les esters alkyliques comportant de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris leurs formes isomères, ainsi que les sels pharmacologiquement acceptables de ces composés.

Les esters peuvent être les esters méthylique, éthylique, propylique, isopropylique, butylique, isobutylique, tert-butylique, pentylique ou octylique.

Des sels pharmacologiquement acceptables peuvent être, par exemple, les sels de métaux alcalins, de métaux alcalino-terreux et d'ammonium.

Les compositions de la présente invention sont de préférence présentées pour une administration

par la voie générale à des êtres humains et des animaux sous des formes posologiques unitaires, telles que des comprimés, des capsules, des pilules, des poudres, des granules, des suppositoires, des solutions ou suspensions parentérales stériles, des solutions ou suspensions non parentérales stériles, et des solutions ou suspensions orales, etc, contenant des quantités appropriées d'un ingrédient actif.

Pour l'administration par la voie orale, on peut préparer des formes posologiques unitaires solides ou liquides.

On prépare des poudres en broyant tout simplement l'ingrédient actif à une dimension fine appropriée et en le mélangeant avec un diluant broyé de façon similaire. Le diluant peut être une matière formée d'un hydrate de carbone, comestible, telle que du lactose ou de l'amidon. Avantageusement, on incorpore un agent édulcorant ou du sucre ainsi qu'une huile aromatisante.

On obtient des capsules en préparant un mélange pulvérulent tel que décrit ci-dessus, et en introduisant celui-ci dans des enveloppes de gélatine façonnées. Avantageusement, comme adjuvant à l'opération de remplissage, on ajoute un lubrifiant, tel que du talc, du stéarate de magnésium, du stéarate de calcium, etc, au mélange pulvérulent avant l'opération de remplissage.

On prépare des capsules de gélatine molle au moyen d'une encapsulation à la machine d'une pâte d'ingrédients actifs avec une huile végétale acceptable, du pétrolatum liquide léger ou n'importe quelle autre huile inerte, ou bien avec un triglycéride.


On réalise des comprimés en préparant un mélange pulvérulent, en granulant ou en formant des agglomérats, en ajoutant le lubrifiant et en comprimant sous la forme de comprimés. Le mélange pulvérulent est préparé en mélangeant l'ingrédient actif, broyé de façon appropriée, avec un diluant ou une base, tel que de l'amidon, du lactose, du kaolin, du phosphate bicalcique, etc. Le mélange pulvérulent peut être granulé en mouillant avec un liant, tel que du sirop de maïs, une solution gélifiante, une solution de méthylcellulose ou un mucilage de caroube et en le faisant passer à travers un tamis. Comme variante à la granulation, le mélange pulvérulent peut être amené sous forme d'agglomérats, c'est-à-dire qu'il est amené dans la machine à faire des comprimés et que les comprimés formés de façon imparfaite, résultants sont brisés en morceaux (agglomérats). Les agglomérats peuvent être lubrifiés pour empêcher tout collage aux matrices formant les comprimés par l'addition d'acide stéarique, d'un sel stéarique, de talc ou d'huile minérale. Le mélange lubrifié est ensuite pressé sous la forme de comprimés.

Avantageusement, le comprimé peut être pourvu d'un enduit protecteur formé d'une couche de scellement ou d'une couche entérique de gomme-laque, d'une couche de sucre et de méthylcellulose ou d'une couche de polissage de cire de carnauba.

On peut préparer des formes posologiques unitaires liquides pour l'administration orale, telles que des sirops, des élixirs de suspension, dans lesquelles chaque cuillerée à thé de composition contient une quantité prédéterminée d'ingrédient actif pour ad-

ministration. Les formes solubles dans l'eau peuvent être dissoutes dans un véhicule aqueux additionné de sucre, d'agents aromatisants et d'agents de conservation pour former un sirop. On prépare un élixir en  
5 utilisant un véhicule hydroalcoolique avec des édulcorants appropriés et un agent aromatisant. On peut préparer des suspensions des formes insolubles avec un véhicule approprié à l'aide d'un agent de mise en suspension, tel que de la caroube, de la gomme adra-  
10 gante, de la méthylcellulose, etc.


Pour l'administration parentérale, on prépare des formes posologiques unitaires liquides en utilisant un ingrédient actif et un véhicule stérile, l'eau s'avérant préférable. L'ingrédient actif, suivant la  
15 forme et la concentration utilisées, peut être soit mis en suspension soit dissous dans le véhicule. Pour la préparation de solutions, l'ingrédient actif soluble dans l'eau peut être dissous dans de l'eau pour injection et stérilisé au moyen d'un filtre avant le  
20 remplissage dans une fiole ou ampoule appropriée et le scellement. Avantagement, des adjuvants, tels qu'un anesthésique local, des agents de conservation et tampon peuvent être dissous dans le véhicule. On prépare des suspensions parentérales pratiquement de la  
25 même manière à l'exception qu'un ingrédient actif est mis en suspension dans le véhicule à la place d'être dissous et que la stérélisation ne peut pas être réalisée par filtration. L'ingrédient actif peut être stérilisé par exposition à de l'oxyde d'éthylène avant la  
30 mise en suspension dans le véhicule stérile. Avantagement, on incorpore un agent tensio-actif ou mouillant dans la composition pour faciliter la distribution uni-



forme de l'ingrédient actif.

L'expression "forme posologique unitaire" telle qu'utilisée dans le cadre de la présente invention se réfère à des unités physiquement distinctes utilisables  
5 comme dosages unitaires pour les êtres humains et les animaux, chaque unité contenant une quantité prédéterminée de matière active calculée pour produire l'effet thérapeutique désiré en association avec le diluant, support ou véhicule pharmaceutique requis.  
10 Les spécifications pour les nouvelles formes posologiques unitaires de la présente invention sont dictées par et dépendent directement a) des caractéristiques propres de la matière active et de l'effet thérapeutique particulier à réaliser, et b) des limitations inhérentes à la technique de formulation de la substance  
15 active en vue de son administration à des êtres humains et à des animaux, comme décrit en détail dans le présent mémoire, et conformément à la présente invention. Des exemples de formes posologiques unitaires appropriés  
20 suivant la présente invention sont des comprimés, des capsules, des pastilles, des suppositoires, des sachets de poudre, des tablettes, des cachets, des cuillerées à thé, des cuillerées à soupe, des contenus de flacon compte-gouttes, des ampoules, des fioles, des multiples  
25 distincts de l'un quelconque des types précédents, et d'autres formes telles que décrites dans le cadre de la présente invention.

L'administration générale de flurbiprofène ou d'ibuprofène, de leurs sels ou esters, conjointement au  
30 traitement de la leucémie myélogène aiguë ou chronique chez les adultes et les enfants constitue un procédé permettant d'accélérer la rémission complète, de pro-



longer le temps de rémission ou de réduire la toxicité vis-à-vis des cellules non cancéreuses de la moelle osseuse, des cellules faisant office de précurseurs ou des cellules cutanées.

5                    La dose de flurbiprofène, ou de ses sels ou esters, pour le traitement de la leucémie myélogène aiguë ou chronique suivant la présente invention est la même dose que celle que l'on utilise pour traiter les états pour lesquels on l'utilisait jusqu'à présent.

10 D'une manière générale, environ 2,5 mg à environ 5 mg par kg de poids de corps sont administrés par jour en une seule dose ou suivant des doses divisées.

                  Pour induire la rémission d'une leucémie myélogène aiguë en utilisant un seul agent cytotoxique

15 (par exemple la 5-azacytidine), on administre du flurbiprofène pendant 1 à 2 jours, cette administration étant suivie d'un intervalle de 6 heures sans médicament, après quoi l'agent cytotoxique isolé est administré pendant 12 heures. Après cela, l'inter-

20 valle sans médicament de 18 heures est suivi d'un autre cycle d'administration de flurbiprofène et d'agent cytotoxyque. Le nombre de cycles administrés est déterminé en examinant l'état de la moelle osseuse au cours de l'intervalle de 18 heures sans médicament. Lorsque la

25 rémission totale se produit, le flurbiprofène est administré journallement, à raison de 200 mg par jour jusque 2 jours avant le commencement de l'administration de l'agent cytotoxique.

                  Le flurbiprofène, lorsqu'on l'utilise pour in-

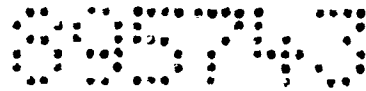
30 duire la rémission conjointement à une administration d'agents cytotoxiques multiples, n'est pas administré les jours où l'on administre les agents cytotoxiques, et

l'on suit plutôt un programme d'administration intermittente. Le flurbiprofène est administré pendant 3 jours à raison de 300 mg/jour (adulte moyen), ensuite aucun médicament n'est administré pendant 1 jour et l'on  
 5 commence alors la chimiothérapie avec les agents cytotoxiques. Lorsque l'on arrête les agents cytotoxiques et que la rémission a été réalisée, le flurbiprofène est administré journallement à raison de 200 mg/jour (adulte moyen) jusque 2 jours avant le recommencement  
 10 d'une administration d'agents cytotoxiques utilisée comme chimiothérapie d'entretien.

La dose d'ibuprofène, ou de ses sels ou esters, pour le traitement de la leucémie myélogène aiguë ou chronique suivant la présente invention est la même dose  
 15 se que celle que l'on utilise pour traiter les états pour lesquels on l'utilisait jusqu'à présent. D'une manière générale, environ 25 mg à environ 50 mg par kg de poids de corps sont administrés journallement en une seule quantité ou en des quantités divisées. Pour les  
 20 enfants, on utilise des doses d'environ 30 mg/kg.

Pour induire la rémission d'une leucémie myélogène aiguë dans laquelle on utilise un seul agent cytotoxique (par exemple la 5-azacytidine), on administre l'ibuprofène pendant 1 à 2 jours, cette administration  
 25 étant suivie d'un intervalle sans médicament de 6 heures, après quoi on administre un seul agent cytotoxique pendant 12 heures. Après cela, un intervalle de 18 heures sans médicament est suivi d'un autre cycle d'administration d'ibuprofène et d'agent cytotoxique. Le nombre de  
 30 cycles administrés est déterminé en examinant l'état de la moelle osseuse au cours de l'intervalle de 18 heures sans médicament. Lorsque la rémission totale est obtenue,





on administre de l'ibuprofène journallement, à raison de 2000 mg par jour, jusque 2 jours avant le recommencement d'une administration d'agent cytotoxique.

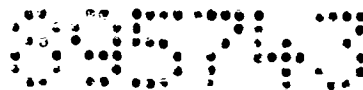
L'ibuprofène, lorsqu'on l'utilise pour induire la rémission conjointement à une administration d'agents cytotoxiques multiples, n'est pas administré les jours où l'on administre les agents cytotoxiques, mais on suit plutôt un programme d'administration intermittente. L'ibuprofène est administré pendant 3 jours à raison de 2400 mg par jour (adulte moyen), ensuite aucun médicament n'est administré pendant 1 jour et on commence alors la chimiothérapie avec des agents cytotoxiques. Lorsque l'on arrête les agents cytotoxiques et que la rémission a été obtenue, l'ibuprofène est administré journallement à raison de 1600 mg par jour (adulte moyen) jusque 2 jours avant le recommencement d'une administration d'agents cytotoxiques utilisée à titre de chimiothérapie d'entretien.

La progression de la maladie est suivie et déterminée par une biopsie de la moelle osseuse, c'est-à-dire le diagnostic de la maladie, l'induction de la rémission, l'état de la rémission et la récurrence.

Les Exemples suivants illustrent la présente invention, mais ne constituent en aucun cas une limitation à celle-ci.

Exemple 1 Capsules de gélatine dure

On prépare 1000 capsules de gélatine dure en deux pièces, chaque capsule contenant 100 mg de flurbiprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:



	Flurbiprofène	100 gr
	Lactose	100 gr
	Amidon de maïs	20 gr
	Talc	20 gr
5	Stéarate de magnésium	2 gr

Le flurbiprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) est ajouté aux autres ingrédients finement pulvérulents, mélangé à fond et ensuite encapsulé de la manière habituelle.

10 Les capsules précédentes sont utilisées pour induire la rémission de leucémie myélogène aiguë chez des adultes par l'administration de 1 capsule trois fois par jour pendant 2 jours, suivie d'un intervalle de 6 heures sans médicament, suivi d'une administration  
15 pendant 12 heures d'un seul agent cytotoxique et ensuite d'un intervalle de 18 heures sans médicament. Les cycles précédents sont répétés jusqu'à ce que l'on obtienne une rémission complète.

En utilisant le processus ci-dessus, on prépare  
20 re d'une façon similaire des capsules contenant du flurbiprofène en des quantités de 10, 25 et 50 mg en substituant 10, 25 et 50 g de flurbiprofène aux 100 g utilisés ci-dessus.

Exemple 2 Capsules de gélatine molle

25 On prépare des capsules de gélatine molle formées d'une seule pièce pour une utilisation orale, chaque capsule contenant 100 mg de flurbiprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) en mettant d'abord en suspension le composé dans 0,5 ml d'huile de  
30 maïs pour rendre la matière encapsulable et en l'encapsulant ensuite de la manière indiquée ci-dessus.

Les capsules précédentes sont utilisées pour le

traitement de leucémie myélogène aiguë chez les adultes en utilisant le programme d'administration de l'Exemple 1.

Exemple 3 Comprimés

5 On prépare 1000 comprimés, chacun de ces comprimés contenant 100 mg de flurbiprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

	Flurbiproflène	100 gr
10	Lactose	75 gr
	Amidon de maïs	50 gr
	Stéarate de magnésium	4 gr
	Pétrolatum liquide léger	5 gr

15 On ajoute le flurbiprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) aux autres ingrédients et ensuite on le mélange à fond et on l'amène sous forme d'agglomérats. Les agglomérats sont brisés en les faisant passer à travers un tamis n° 16. Les granules résultants sont ensuite amenés sous la forme de comprimé, chaque comprimé contenant 100 mg de flurbiprofène.

20 Les comprimés précédents sont utilisés pour induire la rémission de leucémie myélogène aiguë par l'administration d'un comprimé par la voie orale toutes les 6 heures pendant 18 heures, suivie d'un intervalle de 6 heures sans médicament, après quoi de la 5-azacytidine est administrée par la voie parentérale pendant 12 heures. Après cela, un intervalle de 18 heures sans médicament est suivi d'un autre cycle d'administration de flurbiprofène et de 5-azacytidine. Le nombre de cycles administrés est déterminé par l'état de la moelle osseuse au cours de l'intervalle de 18 heures sans médicament. Lorsque l'on obtient une rémission totale,

on administre journellement du flurbiprofène, à raison de 200 mg par jour jusqu'à 2 jours avant le recommencement de l'administration d'agent cytotoxique utilisée à titre de chimiothérapie d'entretien.

5            Exemple 4    Suspension orale

On prépare 1000 ml d'une suspension aqueuse pour une utilisation orale, contenant dans chaque dose de cuillerée à thé (5 ml), 100 mg de sel d'aluminium de flurbiprofène, à partir des types suivants et des  
10 quantités suivantes d'ingrédients:

	Sel d'aluminium de flurbiprofène	
	micronisé	20 gr
	Acide citrique	2 gr
	Acide benzoïque	1 gr
15	Sucrose	700 gr
	Gomme adragante	5 gr
	Huile de citron	2 gr
	Eau désionisée, quantité suffisante	
	pour faire	1000 ml

20            L'acide citrique, l'acide benzoïque, le sucrose, la gomme adragante et l'huile de citron sont dispersés dans une quantité suffisante d'eau pour faire 850 ml de suspension. Le sel d'aluminium de flurbiprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) est agité  
25 dans le sirop jusqu'à ce qu'il soit uniformément distribué. On ajoute une quantité suffisante d'eau pour faire 1000 ml.

La composition orale ainsi obtenue s'avère intéressante pour l'entretien de la rémission par  
30 l'administration de 1 cuillerée à thé deux fois par jour.

Exemple 5

On prépare une solution aqueuse stérile pour

injection parentérale (intraveineuse), contenant dans 300 ml, 150 mg de sel de sodium de flurbiprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

5	Sel de sodium de flurbiprofène	150 mg
	Eau pour injection, quantité suffisante pour faire	300 ml

On ajoute à la solution stérile le sel de sodium de flurbiprofène stérilisé et on verse le tout dans des récipients stériles scellés.

La composition ainsi préparée s'avère intéressante pour le traitement de la leucémie myélogène aiguë chez les enfants par une administration de 300 ml toutes les 12 heures pendant 2 jours, suivie d'un intervalle sans médicament de 6 heures, suivi d'un traitement d'induction avec de la 5-azacytidine jusqu'à ce que l'on obtienne une rémission. Lorsque la rémission est induite, le flurbiprofène est administré oralement sur une base journalière au cours de la rémission.

20 Exemple 6 Capsules de gélatine dure

On prépare 1000 capsules de gélatine dure constituées par deux pièces pour une utilisation orale, chaque capsule contenant 100 mg de flurbiprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

25	Flurbiprofène	100 gr
	Lactose	100 gr
	Amidon de maïs	20 gr
	Talc	20 gr
30	Stéarate de magnésium	2 gr

Le flurbiprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) est ajouté aux autres ingréd-

dients finement pulvérulents, mélangé intimement et ensuite encapsulé de la manière habituelle.

Les comprimés précédents sont utilisés pour le maintien de la rémission de la leucémie myélogène chronique chez les adultes par l'administration de 200 mg /  
5 jour en commençant lorsque le traitement avec les agents cytotoxiques est terminé et lorsque la récupération de la numération plaquettaire est de 100.000/cmm., et en terminant 2 jours avant le traitement de re-  
10 commencement avec les agents cytotoxiques.

En utilisant le processus ci-dessus, on prépare d'une façon similaire des capsules contenant du flurbiprofène en des quantités de 10, 25 et 50 mg en substituant 10, 25 et 50 g de flurbiprofène aux 100 g  
15 utilisés ci-dessus.

Exemple 7 Capsules de gélatine molle

On prépare des capsules de gélatine molle formées d'une seule pièce pour une utilisation orale, chacune de ces capsules contenant 100 mg de flurbiprofène  
20 (finement divisé au moyen d'un microniseur à air), en mettant d'abord en suspension le composé dans 0,5 ml d'huile de maïs pour rendre la matière encapsulable et en encapsulant ensuite de la manière susmentionnée.

Les capsules précédentes sont utilisées pour  
25 maintenir la rémission de leucémie myélogène chronique par une administration de 200 mg/jour en commençant lorsque le traitement aux agents cytotoxiques est terminé et lorsque la récupération de la numération plaquettaire atteint 100.000/cmm., et en terminant 2 jours  
30 avant le traitement de recommencement avec les agents cytotoxiques.



Exemple 8 Comprimés

On prépare 1000 comprimés, contenant chacun 100 mg de flurbiprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

5	Flurbiprofène	100 gr
	Lactose	35 gr
	Amidon de maïs	50 gr
	Stéarate de magnésium	4 gr
	Pétrolatum liquide léger	5 gr

10 Le flurbiprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) est ajouté aux autres ingrédients et est ensuite intimement mélangé et amené sous la forme d'agglomérats. Les agglomérats sont brisés en les faisant passer au travers d'un tamis n° 16. Les  
 15 granules résultants sont ensuite amenés sous la forme de comprimés, chaque comprimé contenant 100 mg de flurbiprofène.

Les comprimés précédents sont utilisés pour le maintien de la rémission de leucémie myélogène chronique par une administration de 200 mg/jour en commençant  
 20 lorsque le traitement aux agents cytotoxiques est terminé et lorsque la récupération de la numération plaquettaire atteint 100.000/cmm., et en terminant 2 jours avant le traitement de recommencement avec les agents  
 25 cytotoxiques.

Exemple 9 Suspension orale

On prépare 1000 ml d'une suspension aqueuse pour une utilisation orale, contenant dans chaque dose de cuillerée à thé (5 ml), 100 g de sel d'aluminium de  
 30 flurbiprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

	Sel d'aluminium de flurbiprofène	
	micronisé	20 gr
	Acide citrique	2 gr
	Acide benzoïque	1 gr
5	Sucrose	700 gr
	Gomme adragante	5 gr
	Huile de citron	2 gr
	Eau désionisée, quantité suffisante pour faire	1000 ml

10 L'acide citrique, l'acide benzoïque, le sucrose, la gomme adragante et l'huile de citron sont dispersés dans une quantité suffisante d'eau pour faire 850 ml de suspension. Le sel d'aluminium de flurbiprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur

15 à air) est agité dans le sirop jusqu'à ce qu'il soit uniformément distribué. On ajoute une quantité suffisante d'eau pour faire 1000 ml.

La composition orale ainsi obtenue s'avère intéressante pour maintenir la rémission par l'administration de 1 cuillerée à thé deux fois par jour.

Exemple 10

On prépare une solution aqueuse stérile pour une injection parentérale (intraveineuse), contenant dans 500 ml, 100 mg de sel de sodium de flurbiprofène,

25 à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

	Sel de sodium de flurbiprofène	100 mg
	Eau pour injection, quantité suffisante pour faire	500 ml

30 On ajoute à la solution stérile le sel de sodium de flurbiprofène stérilisé et on verse le tout dans des récipients stériles scellés.

La composition ainsi obtenue s'avère intéressante pour le traitement de la leucémie myélogène aiguë chez les enfants par une administration de 500 ml toutes les 12 heures pendant 3 jours, suivie d'un intervalle de 1 jour sans médicament, suivi d'un traitement d'induction avec un agent cytotoxique jusqu'à ce que la rémission soit induite. Lorsque la rémission est induite, du flurbiprofène est administré oralement sur une base journalière au cours de la rémission à raison de 100 à 200 mg/jour jusqu'à 2 jours avant le recommencement de l'administration d'agents cytotoxiques utilisée comme chimiothérapie d'entretien.

Exemple 11 Capsules de gélatine dure

On prépare 1000 capsules de gélatine dure en deux pièces pour une utilisation orale, chaque capsule contenant 600 mg d'ibuprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

	Ibuprofène	600 gr
	Lactose	100 gr
20	Amidon de maïs	20 gr
	Talc	20 gr
	Stéarate de magnésium	2 gr

L'ibuprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) est ajouté aux autres ingrédients finement pulvérisés, mélangé intimement et ensuite encapsulé de la manière habituelle.

Les capsules précédentes s'avèrent intéressantes pour induire la rémission de leucémie myélogène aiguë chez les adultes par l'administration de 1 capsule trois fois par jour pendant 2 jours, suivie d'un intervalle sans médicament de 6 heures, suivi d'une administration pendant 12 heures d'un seul agent cytotoxique et d'un in-

tervalle sans médicament de 18 heures. Les cycles précédents sont répétés jusqu'à ce que l'on obtienne une rémission totale.

En utilisant le processus ci-dessus, on prépare d'une façon similaire des capsules contenant de l'ibuprofène en des quantités de 100, 200 et 400 mg en substituant 100, 200 et 400 g d'ibuprofène aux 600 g utilisés ci-dessus.

Exemple 12 Capsules de gélatine molle

On prépare des capsules de gélatine molle formées d'une seule pièce pour une utilisation orale, chacune de ces capsules contenant 600 mg d'ibuprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air), en réalisant d'abord une pâte du composé dans 1 ml d'huile de maïs pour rendre la matière encapsulable et en encapsulant ensuite de la manière susmentionnée.

Les capsules précédentes sont utilisées pour le traitement de la leucémie myélogène aiguë chez les adultes par le programme d'administration de l'Exemple 1.

Exemple 13 Comprimés

On prépare 1000 comprimés, contenant chacune 400 mg d'ibuprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

25	Ibuprofène	400 gr
	Lactose	75 gr
	Amidon de maïs	50 gr
	Stéarate de magnésium	4 gr
	Pétrolatum liquide léger	5 gr

L'ibuprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) est ajouté aux autres ingrédients et est ensuite mélangé intimement et amené sous la forme

d'agglomérats. Les agglomérats sont brisés en les faisant passer au travers d'un tamis n° 16. Les granules résultants sont ensuite amenés sous la forme de comprimés, chaque comprimé contenant 400 mg d'ibuprofène.

5 Les comprimés précédents sont utilisés pour induire la rémission de la leucémie myélogène aiguë par l'administration de deux comprimés par la voie orale toutes les 6 heures pendant 18 heures, suivie d'un intervalle de 6 heures sans médicament, après quoi de la  
 10 5-azacytidine est administrée par la voie parentérale pendant 12 heures. Après cela, un intervalle sans médicament de 18 heures est suivi d'un autre cycle d'administration d'ibuprofène et de 5-azacytidine. Le nombre de cycles administrés est déterminé par l'état  
 15 de la moelle osseuse au cours de l'intervalle de 18 heures sans médicament. Lorsque l'on obtient une rémission totale, on administre l'ibuprofène journellement, à raison de 2000 mg par jour jusque 2 jours avant le recommencement de l'administration d'agent cy-  
 20 totoxique utilisé à titre de chimiothérapie d'entretien.

Exemple 14 Suspension orale

On prépare 1000 ml d'une suspension aqueuse pour une utilisation orale, contenant dans chaque dose de cuillerée à thé (5 ml), 200 mg de sel d'aluminium  
 25 d'ibuprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

	Sel d'aluminium d'ibuprofène	
	micronisé	40 gr
	Acide citrique	2 gr
	Acide benzoïque	1 gr
30	Sucrose	700 gr
	Gomme adragante	5 gr
	Huile de citron	2 gr
	Eau désionisée, quantité suffisante pour faire	1000 ml

L'acide citrique, l'acide benzoïque, le sucre, la gomme adragante et l'huile de citron sont dispersés dans une quantité suffisante d'eau pour faire 850 ml de suspension. Le sel d'aluminium d'ibuprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) est agité dans le sirop jusqu'à ce qu'il soit uniformément distribué. On ajoute une quantité suffisante d'eau pour faire 1000 ml. La composition orale ainsi obtenue s'avère intéressante pour le maintien d'une rémission par l'administration de quatre cuilletées à thé deux fois par jour.

Exemple 15

On prépare une solution aqueuse stérile pour injection parentérale (intraveineuse), contenant dans 300 ml, 1 g de sel de sodium d'ibuprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

Sel de sodium d'ibuprofène	1 gr
Eau pour injection, quantité suffisante pour faire	300 ml

On ajoute à la solution stérile le sel de sodium d'ibuprofène stérilisé et on verse le tout dans des récipients stériles scellés.

La composition ainsi obtenue s'avère intéressante pour le traitement de la leucémie myélogène aiguë chez les enfants par une administration de 300 ml toutes les 12 heures pendant 2 jours, suivie d'un intervalle de 6 heures sans médicament, suivi d'un traitement d'induction avec de la 5-azacytidine jusqu'à ce que la rémission soit induite. Lorsque la rémission est induite, de l'ibuprofène est administré par la voie orale sur une base journalière au cours de la rémission.

Exemple 16 Capsules de gélatine dure

On prépare 1000 capsules de gélatine dure en deux pièces pour une utilisation orale, chaque capsule contenant 400 mg d'ibuprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

5	Ibuprofène	400 gr
	Lactose	100 gr
	Amidon de maïs	20 gr
	Talc	20 gr
10	Stéarate de magnésium	2 gr

L'ibuprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) est ajouté aux autres ingrédients finement pulvérisés, mélangé intimement et ensuite encapsulé de la manière habituelle.

15 Les comprimés précédents sont utilisés pour maintenir la rémission de la leucémie myélogène chronique chez les adultes par une administration de 1600 mg/jour en commençant lorsque l'on a terminé le traitement avec les agents cytotoxiques et lorsque la récupération de la numération plaquettaire est de 20 100.000/cmm., et en terminant 2 jours avant le traitement de recommencement avec les agents cytotoxiques.

En utilisant le processus ci-dessus, on prépare d'une façon similaire des capsules contenant de 25 l'ibuprofène en des quantités de 50, 100 et 200 mg en substituant 50, 100 et 200 g d'ibuprofène aux 400 g utilisés ci-dessus.

Exemple 17 Capsules de gélatine molle

30 On prépare des capsules de gélatine molle formées d'une seule pièce pour une utilisation orale, chacune d'entre elles contenant 100 mg d'ibuprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) en mettant



atteint 100.000/cmm., et en terminant 2 jours avant le traitement de recommencement avec les agents cytotoxiques.

Exemple 19 Suspension orale

5 On prépare 1000 ml d'une suspension aqueuse pour une utilisation orale, contenant dans chaque dose de cuillerée à thé (5 ml), 200 mg de sel de sodium d'ibuprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

10	Sel d'aluminium d'ibuprofène	
	micronisé	40 gr
	Acide citrique	2 gr
	Acide benzoïque	1 gr
	Sucrose	700 gr
15	Gomme adragante	5 gr
	Huile de citron	2 gr
	Eau désionisée, quantité suffisante pour faire	1000 ml

L'acide citrique, l'acide benzoïque, le sucrose, la gomme adragante et l'huile de citron sont dispersés dans une quantité suffisante d'eau pour faire 850 ml de suspension. Le sel d'aluminium d'ibuprofène (finement divisé au moyen d'un microniseur à air) est agité dans le sirop jusqu'à ce qu'il soit uniformément distribué. On ajoute une quantité suffisante d'eau pour faire 1000 ml. La composition orale ainsi obtenue s'avère intéressante pour maintenir la rémission par l'administration de quatre cuillerées à thé deux fois par jour.

30 Exemple 20

On prépare une solution aqueuse stérile pour injection parentérale (intraveineuse), contenant dans

300 ml, 1 g de sel de sodium d'ibuprofène, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

	Sel de sodium d'ibuprofène	1 gr
	Eau pour injection, quantité suffi-	
5	sante pour faire	300 ml

On ajoute à la solution stérile le sel de sodium d'ibuprofène stérilisé, et on verse le tout dans des récipients stériles scellés.

La composition ainsi obtenue s'avère intéressante pour le traitement de la leucémie myélogène aiguë chez les enfants par une administration de 300 ml toutes les 12 heures pendant 3 jours, suivie d'un intervalle sans médicament de 1 jour, suivi d'un traitement d'induction avec un agent cytotoxique jusqu'à ce que la rémission soit induite. Lorsque la rémission est induite, de l'ibuprofène est administré oralement sur une base journalière au cours de la rémission à raison de 600 mg/jour jusque 2 jours avant le commencement d'une administration d'agents cytotoxiques utilisée à titre de chimiothérapie d'entretien.

Exemple 21

En suivant le procédé des Exemples 1 à 20 précédents, on prépare d'une façon similaire des compositions en substituant des quantités équimolaires d'ester, par exemple méthylique, éthylique, isopropylique ou octylique ou de sel, par exemple de sodium, de potassium ou d'ammonium, au composé des Exemples précités.

Il doit être entendu que la présente invention n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisation ci-dessus et que bien des modifications peuvent y être apportées sans sortir du cadre du présent brevet.

REVENDEICATIONS

1. Agent de départ pour le traitement de la leucémie myélogène aiguë ou chronique chez les êtres humains programmé pour un traitement ultérieur avec  
 5 un ou plusieurs agents cytotoxiques, dans lequel l'ingrédient actif dans cet agent de départ est l'acide 3-fluoro-4-phénylhydratropique ou l'acide p-isobutylhydratropique, ou un ester alkylique comportant de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, ou encore un sel pharmacologiquement acceptable de l'un de ces acides.  
 10

2. Agent de départ suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'ingrédient actif est l'acide 3-fluoro-4-phénylhydratropique.

3. Agent de départ suivant la revendication  
 15 1, caractérisé en ce que l'ingrédient actif est l'acide p-isobutylhydratropique.

4. Procédé pour induire une rémission complète ou pour augmenter le temps de rémission et maintenir la rémission, caractérisé en ce qu'il comprend  
 20 l'administration par la voie générale à un sujet ayant une leucémie myélogène aiguë ou chronique d'une quantité efficace d'acide 3-fluoro-4-phénylhydratropique ou d'acide p-isobutylhydratropique ou d'un ester alkylique de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, ou encore  
 25 d'un sel pharmacologiquement acceptable de l'un de ces acides, cette administration commençant 4 jours et se terminant 1 jour avant le commencement d'une chimiothérapie avec des agents cytotoxiques, l'administration d'agents cytotoxiques jusqu'au moment où la ré-  
 30 mission est obtenue et ensuite l'administration d'acide 3-fluoro-4-phénylhydratropique ou d'acide p-isobutylhydratropique ou d'un de leurs esters ou sels journal-

lement jusque 1 à 2 jours avant le recommencement d'une chimiothérapie avec des agents cytotoxiques utilisée pour entretenir la rémission.

5 5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le composé est l'acide 3-fluoro-4-phénylhydratropique.

6. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le composé est l'acide p-isobutylhydratropique.

10 7. Procédé pour induire une rémission complète ou pour augmenter le temps de rémission, caractérisé en ce qu'il comprend l'administration par la voie générale à un sujet ayant une leucémie myélogène aiguë ou chronique d'une quantité efficace d'acide 3-fluoro-  
15 4-phénylhydratropique ou d'acide p-isobutylhydratropique ou d'un ester alkylique comportant de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, ou encore d'un sel pharmacologiquement acceptable de l'un de ces acides, cette administration étant réalisée pendant 1 à 2 jours  
20 vie d'un intervalle de 6 heures sans médicament, après quoi un seul agent cytotoxique est administré pendant 12 heures, cette dernière administration étant suivie d'un intervalle de 18 heures sans médicament et d'une répétition du cycle.

25 8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le composé est l'acide 3-fluoro-4-phénylhydratropique.

9. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le composé est l'acide p-isobutylhydratropique.  
30

10. Agents pour le traitement de la leucémie aiguë ou chronique chez les êtres humains et leur utili-

095743

27

sation, tels que décrits ci-dessus, notamment dans les Exemples donnés.

Bruxelles, le 28 janvier 1983.

P. Pon de THE UPJOHN COMPANY

P. Pon du Bureau GEVERS, société anonyme.