

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 17164

(54) Composition dermatologique à base de dérivés de l'acide apovincaminique ou d'apovincine et ses dérivés pour le traitement des maladies de la peau, accompagnées d'une prolifération cellulaire, telles que le psoriasis.

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

(22) Date de dépôt..... 4 août 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Hongrie, 16 août 1979, n° RI-724.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 8 du 20-2-1981.

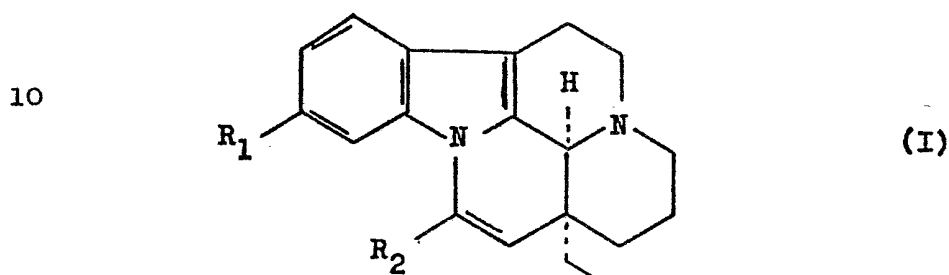
(71) Déposant : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT, résidant en Hongrie.

(72) Invention de : Maria Zárjer, Egon Kárpáti, Árpád Király, Árpád Király, László Szporny et Béla Rosdy.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

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

La présente invention concerne des compositions dermatologiques pour éviter la récurrence et pour soigner les maladies de la peau qui sont accompagnées d'une prolifération cellulaire pathologique. Elle concerne plus particulièrement de nouvelles compositions dermatologiques contenant un composé répondant à la formule générale (I)



15

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables comme ingrédient actif.

La formule générale (I) couvre des dérivés de l'acide apovincaminique et l'apovincine et ses dérivés.

20

Dans le cas des dérivés de l'acide apovincaminique, dans la formule générale (I),

R_1 est l'hydrogène et

R_2 est un des groupes $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CO-NH}_2$ ou $-\text{CO-NH-NH}_2$;

Dans le cas de l'apovincine et de ses dérivés,

25

R_1 est un groupe méthoxy et

R_2 est un groupe $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, dans lesquels

R_3 représente un groupe alcoyle en C_1 à C_5 ,

R_4 représente un groupe alcoyle en C_1 à C_4 ou un groupe triméthoxyphényle.

30

Les composés répondant à la formule générale (I) sont connus dans la technique. L'apovincamine ($R_1 = \text{H}$ et $R_2 = -\text{COOCH}_3$) a été décrite par Trojanek et al. [Tetrahedron Letters 20, 702-706, /1961/, Pergamon Press Ltd.] et l'hydrazide et l'amide de l'acide apovincaminique ($R_1 = \text{H}$ et $R_2 =$

amide d'acide carboxylique ou hydrazide d'acide) sont décrits dans le brevet britannique n° 1 252 618.

L'apovincine a été également décrite par Trojanek [Coll. Czechoslov. Chem. Commun 29, 447/1964/] (R_1 = méthoxy, R_2 = COOCH_3), tandis que l'ester éthylique de l'acide apovincinique (R_1 = méthoxy et R_2 = COOC_2H_5) est décrit dans le brevet belge N° 869 274 et enfin les esters de l'apovincinol (R_1 = méthoxy, R_2 = $-\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{R}_4$) sont décrits dans le

brevet des E.U.A. N° 4 065 458.

Suivant les publications précitées, les composés présentent une activité vasotrope. De même, les publications concernant les alcaloïdes de Vinca minor L. et leurs dérivés connus décrivent une activité généralement vasotrope, et jusqu'à présent, rien n'a été publié sur des composés ayant le squelette de l'éburnane qui suggère leur utilisation dermatologique ou la possibilité d'un type quelconque de traitement topique.

Il est donc extrêmement surprenant, et ceci ne peut être déduit des résultats antérieurs, que les composés répondant à la formule générale (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables soient capables d'éviter la récurrence et de soigner les maladies de la peau accompagnées d'une prolifération cellulaire pathologique.

Les maladies accompagnées d'une prolifération pathologique des cellules épidermiques sont relativement fréquentes et concernent plusieurs pourcents de la population. Elles comprennent des maladies bénignes et malignes telles que la dermatite, de psoriasis atopias, la dermatite de contact primaire, la dermatite de contact allergique, les carcinomes baso- et spinocellulaires, l'ichtyose, l'hyperkératose pré-maligne, la kératose provoquée par le soleil, l'acné et la dermatite séborrhéique. Certaines des maladies énumérées ci-dessus sont typiques de l'homme, tandis que d'autres apparaissent aussi chez les animaux.

Comme certaines des maladies de la peau accompa-

gnées d'une prolifération pathologique des cellules, telles que le psoriasis, ne peuvent pas être provoquées sur les animaux, l'activité antipsoriasique de l'apovincamine d'éthyle et de ses sels pharmaceutiquement acceptables ne peut être
5 rendue probable qu'indirectement par des essais sur l'animal.

Voorhees et al. [Arch. Derm. 104, 359-365, 1961] ont observé que parallèlement à une prolifération cellulaire pathologique, le taux d'adénosine monophosphate cyclique (c-AMP) diminuait. Comme il est bien connu, le c-AMP est pro-
10 duit par l'enzyme adényl cyclase et est désactivé par la phosphodiesterase-Voorhees a réussi à agir sur le psoriasis avec des agents qui stimulent la fonction de l'adényl cyclase (par exemple la norépinéphrine) ou inhibent la fonction de la phosphodiesterase (tels que la théophylline, la papavérine).

15 L'hypothèse de travail selon l'invention était basée sur l'hypothèse que s'il peut être prouvé qu'un certain composé inhibe le fonctionnement de la phosphodiesterase, il existe de bonnes raisons de penser que ce composé est capable de soigner le psoriasis ou d'autres maladies de la
20 peau qui sont accompagnées d'une prolifération pathologique des cellules.

Les expériences modèles selon l'invention ont été effectuées au moyen d'une phosphodiesterase isolée de tissus animaux. Plus particulièrement, l'enzyme a été isolée
25 du tissu cérébral des rats par le procédé de J. Schröder et H.V. Richenberg [Biochem. Biophys. Acta 302, 50, 1973], après quoi la phosphodiesterase isolée a été purifiée par le procédé de J.G. Hardman et E.W. Sutherland [J. Biol. Chem. 240, 3704/1965]. Enfin, l'activité de l'enzyme purifiée a été me-
30 surée par la technique radioisotopique de G. Pösch, en présence d'un excès de c-AMP marquée au tritium, dans un incubateur, initialement sans le système inhibiteur, puis en présence d'un composé répondant à la formule générale (I) comme inhibiteur. L'activité de l'enzyme a été déterminée après
35 une durée d'incubation de 20 minutes [N.S. Arch. Pharmacol.

268, 272, 1971/7. A partir des sels des composés d'essai répondant à la formule générale (I), on a préparé des solutions aqueuses de réserve 10^{-3} M, et on a ajusté leur pH à 4-5. Aux préparations d'enzymes mises à incuber, on a ajouté des quantités appropriées de la solution de réserve pour obtenir une série de solutions d'essai contenant un composé répondant à la formule générale (I) à une concentration de 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} et 10^{-3} moles/l. L'activité enzymatique des composés de référence, tels que la papavérine, la diaphylline, la théophylline et l'homosuccinate de prednisolone a été déterminée d'une manière analogue. Le degré d'inhibition (diminution de l'activité enzymatique) a été exprimé en % du témoin (préparation enzymatique ne contenant pas d'inhibiteur).

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

	(I)	(2)				
		Inhibition (%) obtenue avec des concentrations de				
	Composé répondant à la formule générale (I) ou composé de référence	5×10^{-6}	1×10^{-5}	5×10^{-5}	1×10^{-4}	1×10^{-3}
		moles/l des composés d'essai				
20	Apovincamine	21,9	20,3	33,5	54,8	
	Amide de l'acide apovincaminique	10,0	22,0	60,0	76,9	
	Hydrazide de l'acide apovincaminique			32,0	57,0	
25	Apovincine - KHSO_4	36,6	49,0	59,4	71,8	
	Tartrate d'apovincine	38,1	48,7	76,9	81,6	
	Tartrate de l'ester éthylique de l'acide apovincinique		23,7	44,0	58,6	
30	Tartrate de l'acétate d'apovincinol	30,9	34,8	45,2	62,3	
	Tartrate du propionate d'apovincinol	15,0	23,8	57,8	75,0	
	Sel du 3', 4', 5'-triméthoxybenzoate d'apovincinol	55,9	70,0	71,5	81,5	
35	Papavérine			36,4	56,4	

(I)		(2)		
	Diaphylline	3,0	25,0	55,7
	Théophylline		23,0	58,0
5	Hémi-succinate de prednisolone	9,2	21,3	42,2

Les résultats ci-dessus montrent clairement que la plupart des composés répondant à la formule générale (I) essayés ont un meilleur effet inhibiteur que les substances de référence.

10 Le composé le plus efficace, le 3', 4', 5'-triméthoxybenzoate d'apovincinol est environ 500 fois plus actif que la diaphylline et 50 fois plus actif que le meilleur composé de référence, la papavérine.

Les premiers essais cliniques ont été effectués
 15 avec des compositions appropriées aux traitements topiques, telles que pommades, crèmes, solutions, teintures, pâtes, aérosols, contenant les composés qui se sont révélés les meilleurs aux essais in vitro, comme ingrédient actif. On a utilisé plus particulièrement des crèmes contenant 2 %, 1 %, 20 0,5 %, 0,25 % et 0,1 %, respectivement, d'apovincine et des crèmes contenant du 3', 4', 5'-triméthoxybenzoate aux concentrations ci-dessus.

Pour l'étude clinique, on a choisi des malades atteints de psoriasis qui n'avaient reçu aucun traitement
 25 systémique, tel qu'immunosuppresseur, cytostatique, ou aux glucocorticoïdes.

Les groupes d'essai se composaient de 5 malades, et les lésions choisies sur ces malades ont été étudiées par la méthode dite des plaques. Un côté des lésions situées
 30 symétriquement a été essayé avec une crème contenant l'ingrédient actif, tandis que l'autre a été traité par un placebo. Le reste de la surface de la peau a été traité par des procédés topiques classiques par exemple par des pommades conte-

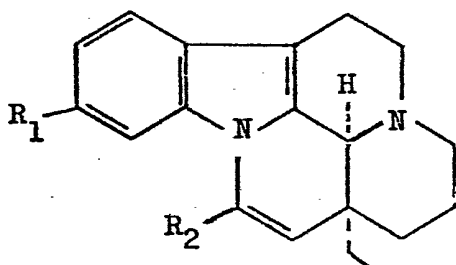
nant du pivalate de fluméthasone et de l'acide salicylique
comme ingrédient actif.

Le traitement a été commencé avec les crèmes
les plus concentrées, et d'autres malades ont été traités
5 par des crèmes contenant la quantité minima efficace du com-
posé actif. La crème a été appliquée sur la peau 2 à 3 fois
par jour jusqu'à ce que les symptômes aient été éliminés ou
améliorés (environ 1 à 6 semaines).

L'évaluation des essais cliniques a porté sur
10 trois symptômes, à savoir l'inflammation, l'infiltration et
la desquamation. L'intensité des divers symptômes a été cotée
entre 0 et 3 et l'effet a été caractérisé par la somme des
scores obtenus pour chacun des trois symptômes. Les résultats
ont été traités par les méthodes de la statistique mathémati-
15 que.

Les résultats ont montré sans ambiguïté que les
compositions de l'invention pouvaient être utilisées avec
succès pour traiter le psoriasis et ne présentaient pas d'ef-
fets secondaires.

20 L'invention concerne aussi des compositions der-
matologiques inhibant l'activité de la phosphodiesterase,
principalement pour éviter la récurrence et pour soigner des
maladies de la peau accompagnées d'une prolifération patho-
logique des cellules qui comprennent un composé répondant à
25 la formule générale (I)



(I)

dans laquelle

R_1 est H et

R_2 est l'un des groupes $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CO-NH}_2$ ou $-\text{CO-NH-NH}_2$;
ou

5 R_1 est un groupe méthoxy et

R_2 est un groupe $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_3$ ou $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$,

où R_3 est un groupe alcoyle en C_1 à C_5 et R_4 est un groupe
alcoyle en C_1 à C_4 ou un groupe triméthoxyphényle, ou un de
ses sels pharmaceutiquement acceptables, et éventuellement

10 un ou plusieurs autres composés pharmaceutiquement actifs,
en mélange avec au moins un support ou diluant pharmaceuti-
quement inerte.

Conformément à l'un de ses aspects, l'invention
fournit un procédé de préparation de ces compositions, qui
consiste à mélanger un composé répondant à la formule géné-
15 rale (I), où R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis ci-des-
sus, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et
si on le désire au moins un autre composé pharmaceutiquement
actif, avec au moins un support ou diluant pharmaceutiquement
inerte.

Les compositions de l'invention contiennent
20 0,1 à 8,0 %, de préférence 0,2 à 2,0 % d'ingrédient actif.
Les autres composés pharmaceutiquement actifs peuvent par
exemple être des antibiotiques, des cytostatiques, des pros-
taglandines, du dinatrole, de l'acide salicylique, du gou-
dron, des agents anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs,
des glucocorticoïdes et, dans le cas de l'administration pa-
25 rentérale, des anesthésiques locaux.

Conformément à un mode de réalisation préféré de l'invention, on a préparé des compositions convenant pour l'application topique, telles que crèmes, pommades, solutions, gelées, aérosols, mousses d'aérosols, emplâtres, etc...

5 L'ingrédient actif est de préférence utilisé sous forme de base libre, mais on peut aussi utiliser un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, par exemple son tartrate, son sulfate acide de métal alcalin, etc...

10 L'ingrédient actif est de préférence incorporé dans une crème, qui peut être éliminée par lavage.

Pour préparer des crèmes, on dissout la substance active dans un solvant alcoolique, de préférence dans du propylène glycol ou dans du dipropylène glycol, ou dans un mélange de ceux-ci, avec une faible quantité d'eau, et on mélange la solution obtenue avec une phase grasse s'étalant bien, compatible avec la peau.

La phase grasse peut contenir de l'alcool cétylique, stéarylique ou cétostéarylique, de l'huile de paraffine, du monostéarate de glycérol, etc...

20 La crème peut en outre contenir des émulsionnants, de préférence du monooléate ou du monostéarate de polyoxyéthylène sorbitane et des conservateurs comme des dérivés de l'acide benzoïque, de préférence le p-hydroxybenzoate de méthyle.

25 Les crèmes contiennent de préférence 0,25 à 2,0 % d'ingrédient actif, 45 à 50 % de glycol, 23 à 27 % d'huile de paraffine, 11 à 15 % d'alcool stéarylique et d'autres additifs pour faire 100 %.

30 Les ingrédients actifs peuvent également être formulés sous forme de pommade ne pouvant pas être éliminées par lavage à l'eau. Dans ce cas, l'ingrédient actif est directement incorporé à la phase grasse.

On peut également préparer des solutions, qui contiennent par exemple 20 à 40 % de propylène glycol ou de 35 dipropylène glycol, 40 à 55 % d'éthanol à 96 % et de l'eau

distillée pour faire 100 %, comme solvant.

Si les compositions pharmaceutiques sont formulées sous forme de préparations en aérosols, on ajoute à une solution de l'ingrédient actif dans le propylène glycol
5 une graisse, de préférence du myristate d'isopropyle, et un propulseur, de préférence du fréon.

Les mousses d'aérosols peuvent par exemple se préparer en ajoutant une solution alcoolique de l'ingrédient actif à un mélange de 0,5 à 1,5 % d'alcool céto-stéarylique,
10 1 à 3 % d'alcool benzylique, 15 à 20 % de monooléate ou de monostéarate de polyoxyéthylène sorbitane et 25 à 30 % d'eau, après quoi on ajoute du fréon comme propulseur.

Pour l'administration parentérale, de préférence pour l'administration sous-cutanée ou cutanée, on peut préparer des solutions injectables. A cet effet, on dissout un sel
15 de l'ingrédient actif par exemple dans une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,72 %, et on ajuste le pH de la solution à 5.

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

EXEMPLE 1

Préparation de crèmes

3', 4', 5'-triméthoxy benzoate d'apovincanol	2 g
Propylène glycol	50 g
25 Huile de paraffine	26 g
Polyéthylène glycol 400	5 g
Alcool stéarylique	15 g
Monostéarate de glycérol	2 g

On dissout l'ingrédient actif dans du propylène
30 glycol sur un bain marie dont la température ne dépasse pas 50 °C. On chauffe les autres constituants jusqu'à la fusion puis on les refroidit à 40-45 °C. On ajoute ensuite la solution de l'ingrédient actif à la masse fondue en agitant et on refroidit la crème obtenue en agitant continuellement.

Des crèmes contenant 0,25, 0,5, 1,0 et 1,5 % d'ingrédient actif peuvent se préparer d'une manière analogue.

EXEMPLE 2Préparation des crèmes

- 5 On répète le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, excepté qu'on utilise comme ingrédient actif 0,5 à 2 % d'apovincine.

EXEMPLE 3Préparation des crèmes

- 10 On répète le mode opératoire décrit à l'exemple 1, excepté qu'on utilise comme ingrédient actif 0,5 à 2 % d'apovincamine ou d'amide de l'acide apovincaminique.

EXEMPLE 4Préparation de crèmes contenant deux ingrédients15 actifs

3', 4', 5'- triméthoxy benzoate d'apovincinol	2,0 g
acétonide de la triamcinolone	0,1 g
monostéarate de glycérol	3,0 g
polyéthylène glycol 400	5,0 g
20 alcool stéarylique	13,0 g
huile de paraffine	24,9 g
propylène glycol	53,0 g

- On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, excepté qu'on dissout deux ingrédients actifs dans du
- 25 propylène glycol.

EXEMPLE 5Préparation d'une solution

3', 4', 5'- triméthoxy benzoate d'apovincinol	1 %
propylène glycol	30 %
30 éthanol à 96 %	47 %
eau distillée	22 %

On prépare une solution à partir des ingrédients ci-dessus.

EXEMPLE 6Préparation d'un aérosol

	3', 4', 5'- triméthoxy benzoate d'apovincinol	0,5 %
	propylène glycol	30,0 %
5	myristate d'isopropyle	4,5 %
	fréon	65,0 %

On prépare une formule d'aérosol par des techniques classiques en utilisant les ingrédients ci-dessus.

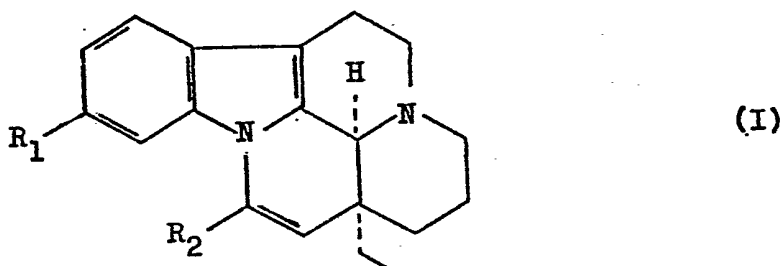
EXEMPLE 710 Préparation d'une mousse d'aérosol

	3', 4', 5'- triméthoxy benzoate d'apovincinol	2 %
	alcool cétostéarylique	1 %
	alcool benzylique	2 %
	monostéarate de polyoxyéthylène sorbitane	15 %
15	éthanol à 96 %	30 %
	eau distillée	30 %
	fréon	20 %

On prépare une mousse d'aérosol par des techniques classiques en utilisant les ingrédients ci-dessus.

REVENDICATIONS

- 1 - Composition dermatologique inhibant l'activité de la phosphodiesterase, essentiellement destinée à éviter la récurrence et à soigner les maladies de la peau accompagnées d'une prolifération cellulaire pathologique, telles que le psoriasis, caractérisée en ce qu'elle contient un composé répondant à la formule générale (I)



- 15 dans laquelle

R_1 est H et

R_2 est l'un des groupes $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CO-NH}_2$ ou $-\text{CO-NH-NH}_2$;
ou

R_1 est un groupe méthoxy et

- 20 R_2 est un groupe $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_3$ ou $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_4$,

où R_3 est un groupe alcoyle en C_1 à C_5 et R_4 est un groupe alcoyle en C_1 à C_4 ou un groupe triméthoxyphényle, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et éventuellement un ou plusieurs autres composés pharmaceutiquement actifs, en mélange avec au moins un support ou diluant pharmaceutiquement inerte.

- 2 - Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,1 à 8,0 % d'un ingrédient actif répondant à la formule générale (I) (R_1 , R_2 , R_3 et R_4 étant tels que définis dans la revendication 1), ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 3 - Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,2 à 2,0 % d'un ingrédient actif répondant à la formule

générale (I) (R_1 , R_2 , R_3 et R_4 étant tels que définis à la revendication 1) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 4 - Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'apovincine ou un de ses sels pharmacologiquement acceptables comme ingrédient actif.

10 5 - Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend du 3', 4', 5'-triméthoxy benzoate d'apovincinol ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables comme ingrédient actif.

15 6 - Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de crème, pommade, solution aérosol, mousse d'aérosol ou forme analogue pour l'administration topique.

7 - Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est présentée en formulation injectable pour l'administration sous cutanée ou intracutanée.