



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 883.931

Classif. Internat. : A61K/C07D

Mis en lecture le : 16-10-1980

Le Ministre des Affaires Économiques,

*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 20 juin 1978 à 14 h. 50**au Service de la Propriété industrielle;***ARRÊTE :**

**Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : GEROT PHARMAZEUTIKA GESELLSCHAFT MBH,**  
**Arnethgasse 3, Wien (Autriche),**  
**repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,**

*un brevet d'invention pour : Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique à base de méthoxsalen administrable par voie orale,*

*qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées en Autriche le 25 juin 1979, n° A 4449/79 et le 24 avril 1980, n° A 2210/80*

**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 15 juillet 1978

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

R 18057, Sh  
B. 73 829 DS

## DESCRIPTION

Jointe à une demande de

## BREVET BELGE

déposée par la société dite:

GEROT PHARMAZEUTIKA GESELLSCHAFT mbH

ayant pour objet: Procédé de préparation d'une composition  
pharmaceutique à base de méthoxsalen  
administrable par voie orale

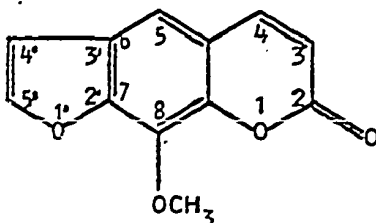
---

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité de deux demandes de brevet déposées en Autriche,  
le 25 juin 1979 sous le n° A 4449/79 et le 24 avril 1980  
sous le n° A 2210/80

L'invention concerne une solution administrable par voie orale et stable qui contient comme substance active pour la photochimiothérapie du psoriasis la méthoxsalen (8-méthoxy-furo-[3', 2' : 6,7]-coumarine) répondant à la

5 formule



10

et son procédé de préparation.

lors de l'administration par voie orale du méthoxa-  
 15 len sous forme solide (comprimés ou gélules contenant la substance active à l'état pulvérulent) usuelle jusqu'à présent, le patient ne peut subir une irradiation que deux heures après l'absorption du médicament (Wien. Klin. Wschr. 89, Suppl. 75 (1977)), ce qui représente une gêne et une perte de  
 20 temps aussi bien pour la pratique médicale que pour les patients eux-mêmes. De plus, la concentration de méthoxsalen dans le sang des patients est très variable, de sorte que la durée d'irradiation optimale diffère entre les traitements successifs, même pour les mêmes patients. On a donc  
 25 besoin d'une forme d'administration qui permette en peu de temps de fixer chaque fois à un même niveau la concentration de méthoxsalen dans le sang, nécessaire pour l'irradiation. Cependant, jusqu'à maintenant, on ne connaît aucune composition de ce type.

30 Le méthoxsalen est une substance difficilement soluble dans la plupart des solvants. Il est facilement soluble dans le chloroforme et dans les alcalis, aqueux, mais aucun de ces deux produits ne peut être envisagé pour une solution administrable par voie orale et qui puisse être également  
 35 conditionnée dans des gélules. De plus un milieu alcalin

entraîne une scission du noyau de coumarine.

Si le méthoxsalen est dissous dans un solvant pharmaceutiquement acceptable, mais aqueux, une coloration jaune se développe souvent au cours du stockage, et on observe même la formation d'un précipité dans le cas d'une teneur plus élevée en eau. Par ailleurs, certains solvants anhydres, en raison de leurs propriétés hygroscopiques, ne conviennent pas.

On a maintenant trouvé qu'il est possible de préparer une solution de méthoxsalen stable pour administration par voie orale en utilisant comme solvant un polyéthylène glycol ou ses éthers ou esters ou un dérivé du 1,3-dioxolane ou encore un alkylène glycol, ou des mélanges de ces solvants entre eux et éventuellement avec de l'eau et/ou des alcools.

Lors d'une administration par voie orale des solutions obtenues selon l'invention, une heure après l'absorption du médicament on atteint déjà le taux maximal dans le sang. De plus, un refroidissement des solutions à + 4°C n'entraîne aucune cristallisation de la substance active, ce qui rend possible un stockage au froid.

On a en outre trouvé qu'une série d'autres solvants convient pour la préparation de ces compositions parmi lesquels quelques-uns peuvent également être utilisés pour le conditionnement en gélules. Mais étant donné que les gélules contiennent une quantité déterminée de substance active (par exemple 10 mg), cette forme d'administration ne permet chaque fois que de disposer de cette quantité ou d'un multiple de cette quantité pour la posologie. Pour pouvoir répondre à une posologie plus individuelle, spécialement pour des types de peaux sensibles aux radiations UV, il semble cependant souhaitable de disposer, en dehors des gélules, d'une solution à délivrer au compte-goutte, qui, par exemple, contienne 1 mg de substance active par goutte, de façon à permettre son utilisation dans différentes posologies.

Mais pour une solution à délivrer au compte-goutte, en dehors de la viscosité et de la tension superficielle, il faut également tenir compte de la qualité gustative. On a maintenant trouvé que des huiles essentielles, des esters d'acides gras ou des esters partiels d'acides gras de polyalcools, des dialkylamides à bas poids moléculaire ou le diméthyl sulfoxyde ou des mélanges de ces solvants entre eux conviennent à la préparation de solutions de méthoxsalen, normalisées et stables, à délivrer goutte à goutte. A ces solutions à délivrer goutte à goutte, on peut selon son désir ajouter également des correcteurs du goût, des antioxydants et des agents de conservation. Dans ce cas, un stockage au froid n'est pas nécessaire.

En résumé la présente invention a pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique pour administration orale, éventuellement sous forme de gélules, qui contient comme principe actif la 8-méthoxy-furo-[3', 2' : 6,7]-coumarine, caractérisé en ce qu'on prépare une solution stable du principe actif, en utilisant comme solvant un polyéthylène glycol ou ses éthers ou esters ; un dérivé du 1,3-dioxolane; un alkylène glycol; une huile essentielle pharmaceutiquement acceptable, un ester ou un ester partiel d'un acide gras en  $C_2-C_{30}$  avec un alcool di-à octohydrique ou avec le polyglycérol; un dialkylamide contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou le diméthyl sulfoxyde, ou des mélanges de ces solvants entre eux et éventuellement avec de l'eau et/ou des alcools.

Comme ester partiel on peut utiliser notamment un ester partiel d'un acide gras en  $C_2-C_{30}$  avec un alcool di-à octohydrique dont les groupes OH non-estérifiés sont éthérifiés avec le polyéthylène glycol.

Comme ester ou ester partiel on peut utiliser un ester dont la partie acide gras est insaturée et/ou contient un groupe OH.

Une utilisation simultanée des premiers solvants nommés est en outre avantageuse.

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

EXEMPLE I :

En agitant et en chauffant à 60°C, on dissout 1 g de méthoxsalen dans un mélange de 20 ml de 1,2-propylène glycol, 30 ml de Glycofurol et 30 ml de polyéthylène glycol 400. Après refroidissement à 20°C, on dilue à 100 ml avec de l'eau distillée, on refroidit de nouveau à 20°C le mélange alors échauffé, on complète encore à 100 ml avec de l'eau distillée, on agite bien, on filtre et on distribue la solution à l'aide d'un dispositif de dosage.

EXEMPLE II

On chauffe au bain-marie, en agitant, une suspension de 6 g de méthoxsalen micropulvérisé dans 90 ml de glycofurol jusqu'à obtention d'une solution limpide. Après refroidissement à 20°C, on dilue à 100 ml avec du Glycofurol, on agite bien et on traite alors tel que décrit dans l'exemple I.

EXEMPLE III

En agitant, on dissout 10 g de méthoxsalen micropulvérisé dans un mélange de 485 g de polyéthylène glycol 400, 15 g de 1,2-propylène glycol et 15 g de glycérine, on dilue avec 15 g d'eau, on agite bien et à l'aide d'un dispositif de dosage on distribue chaque fois 540 mg de la solution obtenue dans les gélules. Celles-ci contiennent alors 10 mg de substance active par gélule.

EXEMPLE IV

En agitant et en chauffant à 60°C, on dissout 0,43g de méthoxsalen dans un mélange de 7,46g de triacétate de glycérine, 1,9 g de N,N-diméthylacétamide et 1,0 g de monooléate de poly-oxy-éthylène-(20)-sorbitanne. Après refroidissement à 20°C, on ajoute 0,04 g d'une substance aromatique et on agite le mélange de 10 ml obtenu, jusqu'à homogénéité, 1 ml de ce mélange correspond à 43 gouttes dans une pipette étalonnée, c'est-à-dire qu'une goutte contient 1 mg de substance active.

EXEMPLE V

En agitant et en chauffant à 50°C, on dissout 0,44 g

de méthoxsalen dans un mélange de 5,12 g de triacétate de glycérine, 2,28 g de N,N-diméthylacétamide, 1,9 g d'essence de menthe poivrée et 0,64 g de monoooléate de polyoxyéthylène-(20)-sorbitanne. Après refroidissement à la température ambiante, on obtient 10 ml d'un mélange qui donne 44 gouttes/ml à partir d'une pipette étalonnée, 1 goutte correspond donc à 1 mg de substance active.

Selon le mode opératoire des exemples 4 et 5, on obtient des solutions qui contiennent chaque fois 1 mg de substance active par goutte :

EXEMPLE VI

0,34 g méthoxsalen  
6,50 g polyéthylène glycol 300  
1,80 g mélange d'esters partiels d'acides gras en C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> avec de la glycérine oxyéthylée  
1,06 g alcool benzylique  
0,92 g glycérine-formal  
0,16 g arôme

EXEMPLE VII

0,42 g méthoxsalen  
4,80 g glycérine-formal  
2,20 g glycofurol  
1,84 g essence de menthe poivrée  
1,56 g mélange d'esters partiels d'acides gras d'huile de ricin hydrogénée avec de la glycérine oxyéthylée

EXEMPLE VIII

0,43 g méthoxsalen  
5,00 g glycérine-formal  
2,32 g polyéthylène glycol 300  
2,06 g mélange d'esters partiels d'acides gras d'huile de ricin avec de la glycérine oxyéthylée  
1,34 g diméthylsulfoxyde  
0,16 g arôme

EXEMPLE IX

En agitant, on dissout 10 g de méthoxsalen pulvérisé

sé dans un mélange de 365 g de polyéthylène glycol 400, 50 g de diméthylacétamide, 50 g de glycérine et 40 g de triacétate de glycérine, on dilue avec 30 g d'eau, on agite bien et on distribue chaque fois 0,5 ml de la solution  
5 obtenue dans des gélules au moyen d'un dispositif de dosage. Ces gélules contiennent 10 mg de substance active par unité.

Comparaison de la bio-disponibilité chez des hommes, composition à base de méthoxsalen usuelles et des solutions obtenues selon l'invention.  
10

### 1. Description de l'essai

#### 1.1. Sujets examinés

Pour l'étude, on a sélectionné 7 patients volontaires atteints de psoriasis.

15 On a au préalable instruit les patients de la conduite des essais ainsi que de leur sens et de leur but, et tous les patients étaient d'accord avec le mode de déroulement et de réalisation des essais.

On a en outre soumis les patients à un examen médical approfondi ainsi qu'à un dosage d'urée dans le sang. Les valeurs de laboratoire obtenue après les essais ne différaient pas de celles obtenues avant les essais.

#### 1.2. Substances d'essai

25 Gélules d'OXSORALEN LIQUIDE, Gerot, 10 mg de méthoxsalen/gélule, préparées selon l'exemple III.

Gélules d'OXSORALEN, Gerot, 10 mg de méthoxsalen/gélule, contenant la substance active, le méthoxsalen, sous une forme pulvérulente, avec 99 mg de lactose, 30 mg d'amidon de maïs, 1,5 mg de gélatine, 4,5 mg de stéarate de magnésium et 4,5 mg de talc.  
30

#### 1.3. Posologie

La posologie des deux médicaments suivait un ordonnancement croisé sur deux jours différents d'examen avec entre eux une phase d'élimination d'une semaine. Chaque  
35 jour d'essai, les patients recevaient 4 gélules d'OXSORALEN LIQUIDE, ou 4 gélules d'OXSORALEN, le matin à jeun.



#### 1.4. Prise de sang

On a prélevé du sang chez tous les patients pendant les deux jours d'essai aux moments suivants : 1, 2, 3, 4, 6, 8 et 24 heures.

5 On a extrait le sérum des échantillons de sang et on l'a congelé pour analyse.

#### 1.5. Analyse du sérum

10 On a analysé le sérum selon une méthode de chromatographie en phase liquide à haute pression, développée dans les laboratoires de recherches Gerot.

#### 2. Résultats

15 On a représenté graphiquement sur la Fig. unique annexée les valeurs moyennes des résultats des analyses de sérum après administration de 4 gélules d'OXSORALEN ou d'OXSORALEN LIQUIDE.

#### 3. Discussion

20 Aussi bien les expériences de la Demanderesse que de nombreuses données de la littérature montrent la grande largeur de dispersion biologique après l'administration de méthoxsalen sous une forme cristalline en gélules ou en comprimés.

25 Cette résorption irrégulière présente un inconvénient considérable pour le traitement par irradiation UV. Le deuxième inconvénient est la longue période d'attente après l'absorption de la préparation jusqu'à l'irradiation. Elle atteint alors 2 à 3 heures.

30 Ces deux inconvénients ont pu être supprimés grâce aux nouvelles gélules d'OXSORALEN LIQUIDE, dans lesquelles le méthoxsalen est fourni à l'organisme sous la forme d'une solution.

Non seulement, le maximum de la concentration dans le sérum est atteint en une heure seulement (un examen précis des patients a indiqué que le maximum de la concentration sérique correspond nettement à la réaction clinique maximale des patients), mais l'administration l'OXSORALEN

35

LIQUIDE permet encore d'obtenir des concentrations dans le sérum beaucoup plus constantes et élevées.

5 Une comparaison directe des deux surfaces sous les courbes de concentrations dans le sang montre que les gélules d'OXSORALEN LIQUIDE sont résorbées 1,14 fois mieux que l'OXSORALEN sous une forme classique.

# REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique pour administration orale, éventuellement sous forme de gélules, qui contient comme principe actif la 8-méthoxy-furo-[3', 2' : 6,7]-coumarine caractérisé en ce qu'on prépare une solution stable du principe actif, en utilisant comme solvant un polyéthylène glycol ou ses éthers ou esters; un dérivé du 1,3-dioxolanne; un alkylène glycol, une huile essentielle pharmaceutiquement acceptable, un ester ou un ester partiel d'un acide gras en  $C_2-C_{30}$  avec un alcool di- à octohydrique ou avec le polyglycérol; un dialkylamide contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou le diméthyl sulfoxyde, ou des mélanges de ces solvants entre eux et éventuellement avec de l'eau et/ou des alcools.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise un ester partiel d'un acide gras en  $C_2-C_{30}$  avec un alcool di- à octohydrique dont les groupes OH non-estérifiés sont éthérifiés avec le polyéthylène glycol.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que comme ester ou ester partiel, on utilise un ester dont la partie acide gras est insaturée et/ou contient un groupe OH.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'aux solutions de principe actif, on ajoute des correcteurs de goût, des antioxydants et/ou des agents de conservation pharmaceutiquement acceptables.

BRUXELLES, le 20 JUIN 1980

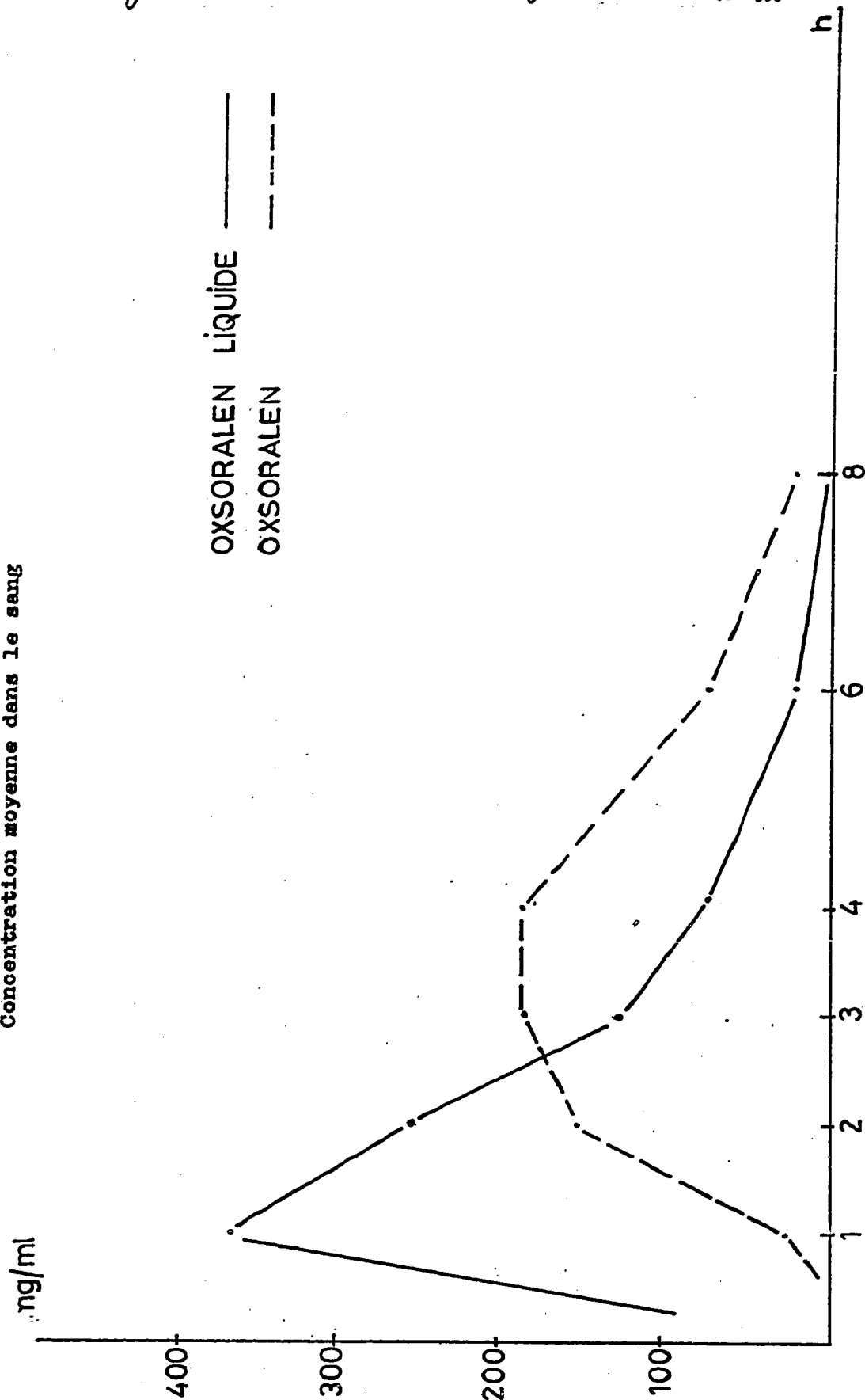
P. Pos

*Geist Pharmazeutika  
Gesellschaft mbH*

P. Pos BUREAU VANDER HAEGHEN

*[Signature]*

Concentration moyenne dans le sang



BRUXELLES, le 20 JUIN 1980

P. Pon Geset Pharmazeutika  
Gesellschaft mbH

P. Pon RIIRFAN VANDER HAEGHEL

*(Signature)*