

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 14.12.99.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 15.06.01 Bulletin 01/24.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : INVESTIGATIONS THERAPEUTI-
QUES ESSAIS CLINIQUES SERVICES Société à res-
ponsabilité limitée — FR.

⑦② Inventeur(s) : AUZERIE JACK.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET THEBAULT SA.

⑤④ COMPOSITION SOUS FORME DE GEL PREVUE POUR RECEVOIR UN PRINCIPE ACTIF EN SOLUTION OU
EN SUSPENSION, NOTAMMENT POUR APPLICATION SUR UNE MUQUEUSE ET PROCEDE DE
FABRICATION.

⑤⑦ - L'objet de l'invention est une composition sous forme
de gel prévue pour le traitement d'une muqueuse avec un
principe actif, notamment la muqueuse vaginale, caractéri-
sée en ce qu'elle comprend en combinaison:

- au moins un gélifiant thermoréversible,
- au moins un produit bioadhésif, et
- au moins un principe actif solubilisé ou en suspension.

FR 2 802 097 - A1



**COMPOSITION SOUS FORME DE GEL PREVUE POUR RECEVOIR UN
PRINCIPE ACTIF EN SOLUTION OU EN SUSPENSION, NOTAMMENT POUR
APPLICATION SUR UNE MUQUEUSE ET PROCEDE DE FABRICATION**

La présente invention concerne une composition sous forme de gel pour la diffusion d'un principe actif et prévue pour être appliquée sur une muqueuse et plus particulièrement pour des applications de traitements vaginaux.

L'invention couvre aussi le procédé d'élaboration de cette composition
5 pour obtenir un produit adapté.

Le problème du traitement des zones sensibles comme les muqueuses est un problème d'application et de maintien des principes actifs sur la zone avec une durabilité suffisante pour assurer l'action de ces principes, sans que cela engendre une gêne pour la personne traitée. De plus, pour être diffusé
10 commercialement, il faut que le produit soit conditionné en multidoses ou en doses uniques et soit d'une grande facilité d'application sur la zone puisqu'elle est difficile d'accès.

C'est le cas de la voie vaginale qui est l'exemple retenu pour expliciter les caractéristiques et les avantages de la présente invention, sans que ce
15 choix reste limité à cette seule muqueuse. Différents médicaments pourront être combinés au gel pour une application topique. Une première application pourrait être les antifongiques.

On sait que les mycoses ont une forte propension à se développer actuellement pour plusieurs raisons et notamment du fait qu'il est impossible
20 de prévenir ces faits par des traitements préalables face aux facteurs favorisants. Ces mycoses sont pour la plupart opportunistes, iatrogènes et

surviennent sur un terrain affaibli suite aux thérapies modernes permettant des actions satisfaisantes sur d'autres zones mais qui induisent ces effets secondaires. Elles surviennent aussi à la suite de séjours en milieu hospitalier.

On connaît des traitements efficaces de ces mycoses mais qui restent
5 avant tout locaux avec des composés qui sont essentiellement les dérivés polyéniques et les dérivés azolés ou imidazolés.

De telles molécules sont conditionnées sous des formes solides : comprimés, ovules ou capsules.

Les comprimés ont une action diffuse qui ne permet pas une action
10 ciblée.

Les ovules comme les capsules vaginales ont une action locale mais une diffusion restreinte. De plus, l'acceptabilité reste faible et les résultats sont peu homogènes et difficilement reproductibles.

On connaît aussi des gels mais ceux-ci, au contact de la muqueuse
15 restent sous forme de gel et ont tendance à perdre de leur viscosité, ce qui conduit à des écoulements inconfortables pour les patientes. De plus, la rémanence reste faible ce qui limite l'action des principes actifs et/ou nécessite un traitement plus long. De plus, le conditionnement du seul produit commercial connu pour le traitement des mycoses vaginales est du type
20 multidoses avec un applicateur gradué qui n'est pas particulièrement satisfaisant pour ce type de pathologie.

Une deuxième application pourrait être des antibiotiques à visée curative des vaginoses bactériennes par exemple le métronidazole ou un antibiotique de type macrolide.

25 Une augmentation trop prononcée de la viscosité n'est pas envisageable pour des problèmes de complexité d'application sur des muqueuses difficiles d'accès.

C'est pourquoi le problème n'est pas limité aux applications des traitements vaginaux mais concerne plus généralement toutes les muqueuses
30 difficiles d'accès comme les muqueuses rectale, oculaire, nasale, gingivale ou jugale.

La présente invention propose une composition qui permet de conserver les facilités d'application des gels, qui assure une bonne imprégnation de la muqueuse traitée, qui est à fort effet rémanent, qui est confortable pour le patient ou la patiente et qui permet la diffusion d'une large palette de principes
5 actifs. En effet, outre les produits thérapeutiques indiqués ci-avant, tous les produits pour lesquels un effet local est recherché, sont susceptibles d'être incorporés dans un gel selon la présente invention. On peut citer les produits décongestionnants, les anti-inflammatoires, les anti-allergiques, les antalgiques ou les anti-prurigineux.

10 Les différentes figures annexées permettent de montrer les courbes utilisées lors de la description qui va suivre d'une composition adaptée à un domaine particulier, ceci de façon non limitative.

Les différentes figures représentent :

- figure 1, une vue d'une courbe de la viscosité d'une composition
15 préférée de l'invention comparée avec le produit de base, et
- figures 2a et 2B, des chromatogrammes comparés d'une même composition immédiatement après fabrication et après passage pendant un mois à l'étuve à 45°C.

La composition générale comprend la combinaison d'un gélifiant
20 thermoréversible, d'un gélifiant bioadhésif et d'au moins un principe actif.

Le caractère thermoréversible permet de conserver au gel une forme liquide à température ambiante et une forme visqueuse à température corporelle. La forme liquide avant application facilite la répartition régulière et reproductible à la surface de la muqueuse tandis que la forme plus visqueuse
25 permet une meilleure adhérence à la muqueuse en limitant les écoulements.

Le caractère bioadhésif permet d'améliorer le contact entre le principe actif et la muqueuse, ce qui augmente l'efficacité thérapeutique et la rémanence de l'action en sorte de limiter le nombre d'applications et la durée du traitement en améliorant l'observance. De même, le caractère bioadhésif
30 renforce l'effet de viscosité engendré par la thermoréversibilité du gel et limite encore les éventuels écoulements au point de les supprimer pour la plupart des cas.

Si l'on prend l'application aux traitements des mycoses vaginales, une composition selon l'invention, particulièrement adaptée, est indiquée ci-après :

- 15% Poloxamère : solubilisant, épaississant, gélifiant thermoréversible.

On peut citer dans la famille des poloxamères, c'est-à-dire des copolymères d'oxydes d'éthylène et de propylène, celui qui est commercialisé sous la
5 dénomination Lutrol F127.

- 0,5% Carbomère : gélifiant bioadhésif. Un exemple de produit du commerce satisfaisant de cette famille des polymères d'acide acrylique de masse moléculaire élevée est le Carbopol 5984 dont la viscosité est comprise
10 entre 25 000 et 45 000 centipoises.

- 1% de principe actif, en l'occurrence du nitrate d'éconazole micronisé, $< 50\mu\text{m}$, qui est un antimycosique connu.

- des agents de conservation tels que du parahydroxybenzoate de méthyl (POBMS) et de propyl (POBPS), sodé à raison respectivement de 0,1 et
15 0,05%,

- 0,2% d'hydroxyde de sodium, en sorte de neutraliser la solution, et

- qsp d'eau distillée utilisée comme solvant (quantité suffisante pour 100%) car il se solubilise bien dans l'eau contrairement à d'autres comme le butylhydroxyanisole également essayé en formulation.

20 La fabrication est réalisée de la façon suivante :

- prémélange 1 ; addition d'une partie de l'eau à l'hydroxyde de sodium

- prémélange 2 ; dispersion du principe actif dans un volume d'eau portée à une température de l'ordre de 30 à 35 °C, et

- mélange à la défloculeuse du poloxamère, du carbomère et des
25 prémélanges 1 et 2.

On obtient un gel blanc, thermoréversible et homogène à un pH de l'ordre de 5,5, prêt à conditionner.

On note aussi dans la fabrication que l'ordre d'introduction présente une certaine importance car de préférence, on incorpore le principe actif en dernier,
30 après le poloxamère car ce dernier présente des propriétés solubilisantes qui diminuent la propension du principe actif à former de agrégats de particules et donc à provoquer une sédimentation non appropriée.

La figure 1 montre la courbe des résultats obtenus comparés concernant les variations de la viscosité en fonction de la température, variations qui sont très significatives. La courbe lissée A est l'image des variations de viscosité du Lutrol F127 à 25% seul et la courbe B est l'image de la brusque augmentation de la viscosité à 33°C de ce même Lutrol en association avec du Carbopol 5984.

On remarque que le Lutrol utilisé de façon isolée n'a pas réellement de comportement thermogélifiant.

Des essais ont aussi montré l'intérêt d'un ajout éventuel d'un dérivé cellulosique tel qu'une cellulose monocristalline commercialisée sous la dénomination "Avicel", agent thixotrope, ou de préférence de l'hydroxypropyl méthylcellulose, commercialisée sous la dénomination "Méthocel E5 premium". Un tel dérivé cellulosique en synergie avec le poloxamère permet de réduire la fourchette de températures de transition et de phase et d'augmenter de façon très conséquente la viscosité du gel lors de la phase de thermogélification au cours de l'exposition à la chaleur.

Les quantités adaptées varient de 1 à 5% sans que ces limites soient des barrières à l'utilisation mais de fortes quantités ne modifient pas beaucoup les propriétés alors qu'elles peuvent par contre faire disparaître le caractère thermoréversible.

En outre, il convient de ne pas disposer d'un gel trop visqueux à température ambiante car la non fluidité peut nuire à l'application sur la muqueuse d'une part mais un tel produit est difficile à débuller après le passage dans les appareils de mélange dynamique d'autre part.

Selon la composition préférée, la conservation est de l'ordre de 5 années de façon stable, c'est à dire que le principe actif reste sous forme dispersée ou solubilisée dans le gel.

La courbe des figures 2A et 2B attestent de cette stabilité.

La description qui vient d'être indiquée couvre une application aux traitements des affections de la muqueuse vaginale mais il en serait de même pour toute autre muqueuse d'accès difficile. L'essence de l'invention reste la

combinaison d'un gélifiant type poloxamère et d'un produit présentant des caractéristiques de bioadhésivité.

Quant aux principes actifs susceptibles d'être associés à cette composition, ils peuvent être de natures différentes et même être associés au sein d'une même composition. On peut ainsi retenir des antifongiques mais
5 aussi des antiseptiques, des antibiotiques ou des contraceptifs.

De même, on peut citer les décongestionnants, les anti-inflammatoires, les anti-allergiques, les antalgiques ou les anti-prurigineux.

REVENDICATIONS

1. Composition sous forme de gel prévue pour le traitement d'une muqueuse avec un principe actif, notamment la muqueuse vaginale, caractérisée en ce qu'elle comprend en combinaison :

- au moins un gélifiant thermoréversible,
- 5 - au moins un produit bioadhésif, et
- au moins un principe actif solubilisé ou en suspension.

2. Composition sous forme de gel selon la revendication 1, caractérisée en ce que le gélifiant thermoréversible est choisi dans la famille des poloxamères.

10 3. Composition sous forme de gel selon la revendication 2, caractérisée en ce que le poloxamère retenu est du Lutrol F 127.

4. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le produit bioadhésif est choisi dans la famille des carbomères.

15 5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le produit bioadhésif est du Carbopol 5984.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le principe actif est un antifongique, un antiseptique, un antibiotique, un contraceptif ou une combinaison de deux ou plusieurs d'entre eux.

20 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'on ajoute à la composition un dérivé cellulosique.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le dérivé cellulosique est l'hydroxypropyl méthylcellulose.

25 9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'eau comme excipient.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un conservateur et un neutralisant.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que le conservateur est choisi parmi le parahydrobenzoate de méthyl sodé ou le parahydrobenzoate de propyl sodé.

12. Composition selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce que
5 le neutralisant est de l'hydroxyde de sodium.

13. Procédé de fabrication de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il consiste à réaliser la succession des étapes suivantes :

- prémélange 1 ; addition d'une partie de l'excipient avec le neutralisant,
- 10 - prémélange 2 ; dispersion du principe actif dans un volume d'excipient porté à une température de l'ordre de 30 à 35°C, et
- mélange mécanique du gel thermoréversible, du produit bioadhésif et des prémélanges 1 et 2.

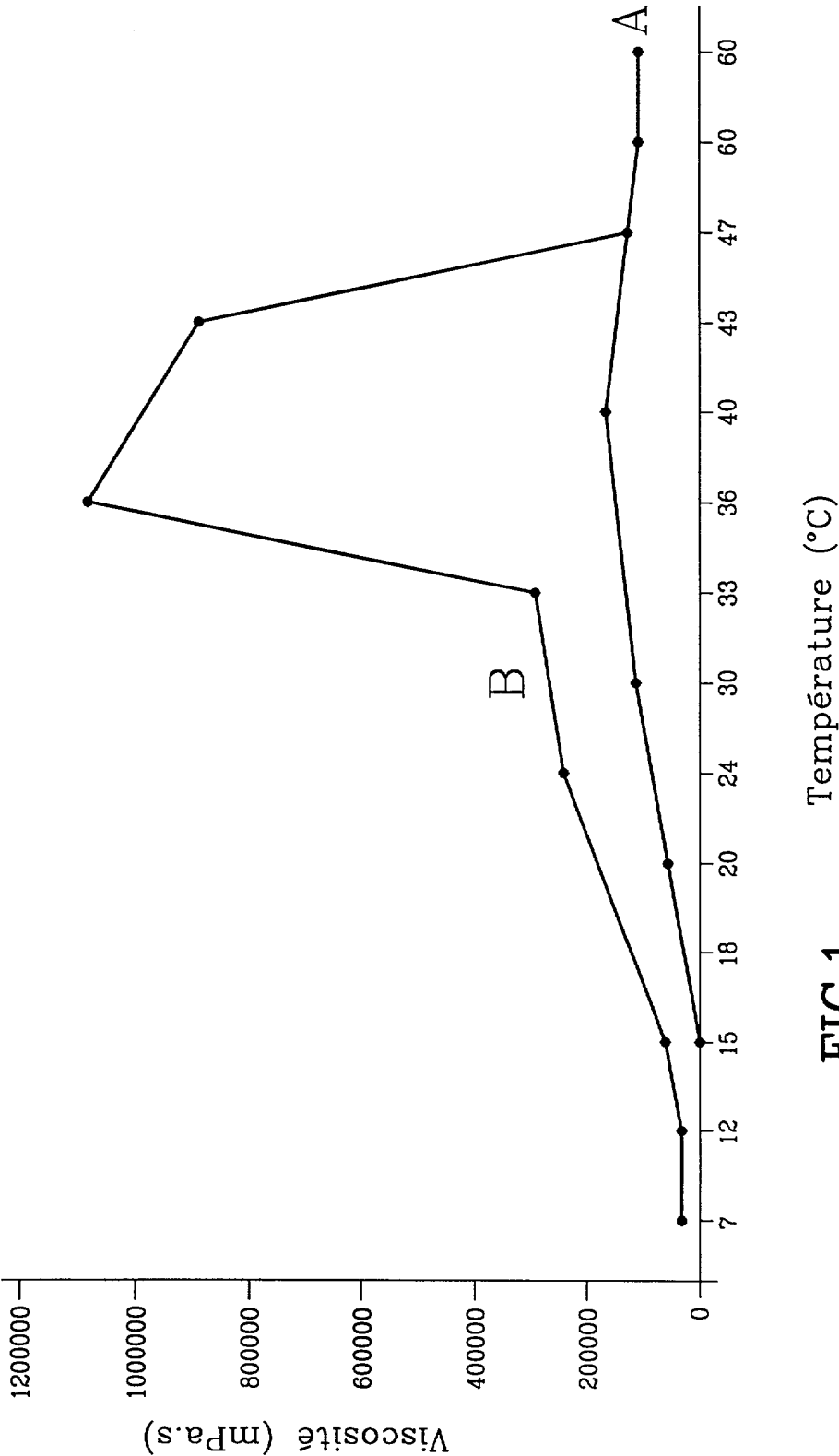
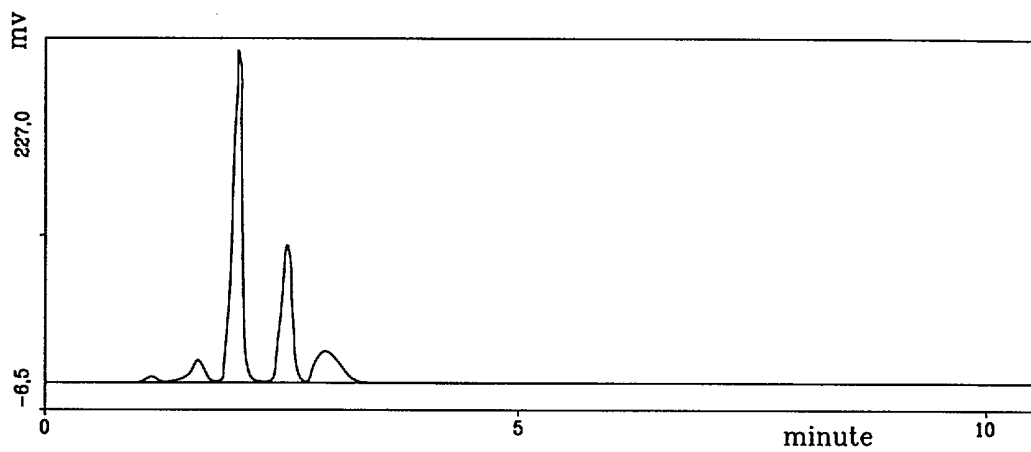
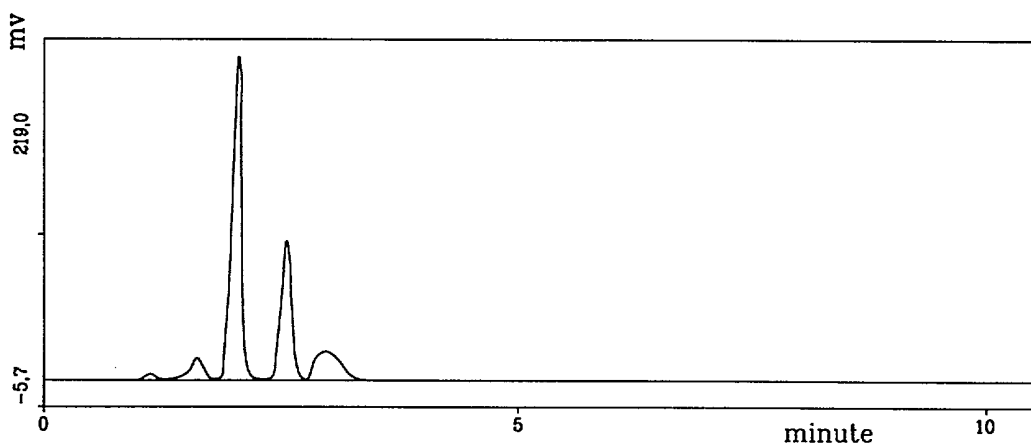


FIG.1

2/2

FIG. 2AFIG. 2B

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2802097

N° d'enregistrement
national

FA 584783
FR 9915763

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EP 0 551 626 A (LEK,SL) 21 juillet 1993 (1993-07-21) * revendications * * exemples * * tableau I * * page 8, ligne 9 - ligne 10 * ---	1-13	A61K9/00
X	WO 91 19481 A (ALLERGAN INC.,U.S.A.) 26 décembre 1991 (1991-12-26) * revendications 1-3,5-7,14-16,18,19 * * page 13, ligne 22 - ligne 34 * ---	1,2,4-6, 9	
X	US 5 902 110 A (M. C. ALFANO ET AL.) 11 mai 1999 (1999-05-11) * colonne 3, ligne 55 - ligne 56 * * colonne 4, ligne 53 - ligne 57 * ---	1,2,4,9, 10	
A	WO 98 50005 A (MEDLOGIC GLOBAL CORP.,U.S.A.) 12 novembre 1998 (1998-11-12) * revendications * -----	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 août 2000		Scarponi, U	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			