

Brevet N°

84059

du 31 mars 1982

Titre délivré : **8 JUL. 1982**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: GLAXO GROUP LIMITED, Clarges House, 6-12 (1)
Clarges Street, à LONDRES W1Y 8DH, Grande-Bretagne, repré-
sentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité (2)
de mandataire

dépose(nt) ce trente-et-un mars 1982 quatre-vingt-deux (3)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
"Nouvelles compositions pharmaceutiques comprenant des
stéroïdes anti-inflammatoires". (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de le

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. // planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 31 mars 1982

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

1.- Michael Joseph BUSSE, 38 Weald Rise, à HARROW, Middlesex, (5)
Grande-Bretagne

2.- Kenneth Arthur LEES, 6 Grove Road, à NORTHWOOD, Middlesex,
Grande-Bretagne

~~l'inventeur(s) pour la susdite demande de brevet et la priorité d'une (des) invention(s) de~~

(6) déposée(s) en (7)

le (8)

au nom de domicile (9)

élit(é lisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, bld. Royal (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois. (11)

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

31 mars 1982

à 15 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

Mémoire Descriptif
déposé à l'appui d'une demande de
BREVET D'INVENTION
au
Luxembourg

formée par: GLAXO GROUP LIMITED

pour: "Nouvelles compositions pharmaceutiques comprenant
des stéroïdes anti-inflammatoires".

La présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques contenant des stéroïdes anti-inflammatoires.

Les stéroïdes anti-inflammatoires, tels que le
5 17-propionate de clobétasol, se présentent couramment sous des formes convenant à l'application topique, en solution dans des solvants relativement polaires, tels que le propylène-glycol, qui, dans le cas de pommades, peuvent se disperser dans de la vaseline molle blanche.
10 De telles compositions permettent une certaine pénétration du stéroïde actif dans la peau pour exercer un effet anti-inflammatoire topique. On pense qu'il est particulièrement important que le stéroïde actif ne soit cependant pas totalement absorbé, étant donné
15 qu'il peut exercer un effet systémique qui pourrait vraisemblablement conduire aux divers effets secondaires indésirables observés avec des stéroïdes anti-inflammatoires, comme la suppression du cortisol.

L'emploi d'adipates d'isopropyle et de butyle, comme
20 aussi celui de lactate d'éthyle et d'éthanol comme véhicules pour la composition topique du triamcinolone acétonide et de son ester dicoumarylique est décrit dans un article de Altmeyer et Zaun dans Arch. Derm. Forsch 1974, 248, 387-390. Les effets de ces véhicules sur les propriétés vasoconstrictrices des composés y sont discutés
25 et on y conclut que la base dans laquelle on administre un corticostéroïde détermine en grande mesure sa vitesse de pénétration, sa force et sa durée d'activité anti-inflammatoire par voie topique. Il n'y existe cependant aucune description des dangers possibles d'une
30 pénétration accrue sur l'accroissement de l'absorption systémique. Pour autant qu'on puisse le déterminer, les solutions du triamcinolone acétonide concernées étaient saturées ou même sursaturées ce que la demande suppose avoir eu tendance à maximaliser la libération
35 du stéroïde dans les liquides corporels aqueux.

La demanderesse a découvert à présent que les effets secondaires systémiques produits par des stéroïdes anti-inflammatoires lors de leur administration par la voie topique pouvaient être considérablement diminués, pour autant qu'on les appliquât en solution dans certaines huiles, à condition que le degré d'insaturation du stéroïde dans l'huile fût relativement élevé, mais que l'effet anti-inflammatoire local et l'efficacité clinique des stéroïdes ne fussent pas réduits dans une mesure correspondante. Par conséquent, il est possible d'appliquer environ la même quantité du stéroïde pour obtenir le même effet anti-inflammatoire local, tout en réduisant concomitamment les effets systémiques indésirables.

Les compositions suivant la présente invention comprennent un stéroïde anti-inflammatoire en solution dans une phase huileuse liquide, telle que décrite dans la suite du présent mémoire. La quantité de la phase huileuse liquide par rapport à la quantité de stéroïde et la solubilité du stéroïde dans la phase huileuse liquide se sont révélées être particulièrement importantes : la solution du stéroïde dans la phase huileuse liquide dans la composition ne doit pas être saturée à plus d'un tiers à 25°C, c'est-à-dire posséder un degré d'insaturation à 25°C d'au moins 3. Ceci signifie que la quantité de la phase huileuse liquide présente doit être suffisante pour dissoudre à 25°C au moins trois fois la quantité du stéroïde qui est réellement présente.

Par conséquent, la présente invention a plus particulièrement pour objet des compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles comprennent un stéroïde anti-inflammatoire actif par application topique, dissous dans une phase huileuse liquide contenant au moins une huile possédant une viscosité inférieure à 10 centistokes et dans laquelle le stéroïde possède une solubilité d'au

moins 0,5 % en poids à 25°C, le degré d'insaturation du stéroïde dans la phase huileuse liquide de la composition à 25°C étant d'au moins 3.

Comme exemples de stéroïdes qui peuvent tirer bénéfice de ce type de composition, on peut citer le 17,21-dipropionate de béclo méthasone, le 17-valérate de bêtaméthasone, le 17,21-dipropionate de bêtaméthasone, le 17-propionate de clobêtasol, le 17-butyrate de clobêtasone et le 17 α -acétoxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -méthyl-3-oxoandrost-1,4-diène-17 β -carboxylate de chlorométhyle.

On préfère les compositions contenant du 17-valérate de bêtaméthasone, du 17,21-dipropionate de béclo méthasone et du 17-propionate de clobêtasol. On préfère tout particulièrement les compositions contenant du 17-propionate de clobêtasol, étant donné que l'importance d'atrophies dermiques s'est révélée être considérablement réduite lors de l'emploi d'une telle composition sur des volontaires en bonne santé.

Comme huiles appropriées à l'incorporation comme solvants pour les stéroïdes, on peut citer des esters d'acides mono- et di-basiques, esters possédant, par exemple de 6 à 18 atomes de carbone, comme les esters butyliques et isopropyliques des acides adipique, laurique, palmitique et myristique. L'adipate de dibutyle est particulièrement intéressant. On peut également employer des mélanges des esters susmentionnés.

Les compositions conformes à la présente invention peuvent contenir un mélange de l'huile solvante et d'une ou plusieurs autres huiles dans lesquelles le stéroïde est soluble et/ou d'une ou plusieurs huiles dans lesquelles le stéroïde est sensiblement insoluble, comme des huiles hydrocarbonées, par exemple la paraffine liquide. La paraffine liquide peut être du type standard, relativement visqueux (viscosité d'environ 100 centistokes) ou bien ce peut avantageusement être une paraffine

légère possédant une viscosité bien moins élevée, par exemple d'environ 7 centistokes. L'emploi d'une telle paraffine liquide légère améliore la pénétration de la phase huileuse liquide dans la peau. Il faut comprendre que lorsque l'huile solvante principale, telle que l'adipate de dibutyle, est présente en mélange à une huile non solvante, comme un hydrocarbure, la solubilité du stéroïde dans la phase huileuse liquide n'est pas une fonction linéaire de la concentration de l'huile solvante dans le mélange. La solubilité du stéroïde actif choisi dans n'importe quel mélange de solvant et d'huiles non solvantes peut être aisément déterminée par l'expérience.

Les tableaux qui suivent illustrent des valeurs de solubilité typiques, à 25°C, de divers stéroïdes dans divers mélanges de solvants.

TABLEAU I

<u>Mélange : adipate de dibutyle + paraffine liquide</u>		
	<u>% d'adipate de dibutyle dans le mélange</u>	<u>% de solubilité du 17- propionate de clobétasol dans le mélange</u>
20	25	0,025
	28	0,07
	36	0,22
	50	0,45
25	65	0,65
	75	1,2
	85	1,5
	100	1,9

TABLEAU II

Mélange A : adipate de dibutyle + myristate d'isopropyle

Mélange B : adipate de dibutyle + paraffine liquide

5	% d'adipate de dibutyle dans le mélange (A ou B)	% de solubilité du 17- butyrate de clobétasone dans le mélange	
		<u>A</u>	<u>B</u>
	0	0,65	0,02
	10	0,70	-
10	20	1,02	0,08
	30	1,6	0,15
	40	2,1	0,45
	50	2,55	0,8
	60	2,95	2,0
15	70	3,5	2,75

TABLEAU IIIMélange : adipate de diisopropyle + paraffine liquide

20	% d'adipate de diiso- propyle dans le mélange	% de solubilité dans le mélange du :	
		<u>17-butyrate de clobétasone</u>	<u>17-propionate de clobétasol</u>
	25	0,15	0,095
	50	2,45	0,75
	65	2,85	1,25
25	75	2,95	1,45
	85	4,4	2,1
	100	7,0	3,0

Le tableau IV montre la solubilité du 17-valérate de bêtaméthasone à 25°C dans deux huiles solvantes.

30

TABLEAU IV

<u>Huile solvante</u>	<u>% de solubilité du 17-valérate de bêtaméthasone</u>
Adipate de dibutyle	0,9
Adipate de diisopropyle	1,4

35

Le degré d'insaturation semble être particulièrement important en ce qui concerne l'absence d'effets secondaires

systemiques et alors qu'il devrait être supérieur à 3, il n'est pas nécessaire que ce degré d'insaturation excède environ 5,0, bien que des valeurs supérieures puissent ne pas être désavantageuses.

5 Les concentrations des stéroïdes actifs dans les compositions suivant la présente invention varient classiquement de 0,02 % à 0,5 %, par exemple de 0,05 % à 0,25 %, bien que l'on puisse utiliser des pourcentages supérieurs, par exemple des pourcentages allant jus-
10 qu'à 1,5 %. De préférence, les compositions contiennent de 0,05 % à 0,50 % en poids de stéroïde actif.

Les compositions conformes à la présente invention peuvent, par exemple, adopter la forme de pommades ou de crèmes. Dans les pommades, une cire solide sera couram-
15 ment présente. Une telle pommade peut, par exemple, contenir 55 à 90 % en poids de phase liquide et 10 à 45 % de cire solide, plus habituellement 65-80 % en poids de phase liquide et 20-35 % en poids de cire solide. Les crèmes seront normalement des émulsions,
20 habituellement des émulsions huile-dans-eau ou eau-dans-huile, contenant de 10 à 80 % en poids, plus habituellement de 20 à 60 % en poids, de phase huile. Ces crèmes peuvent également contenir des agents émulsifs qui peu-
25 vent être des cires tensioactives ou émulsives, par exemple l'alcool cétostéarylique, le cétomacrogol 1000 ou la monostéarine autoémulsive, comme aussi des conservateurs, des tampons, des stabilisants, etc.

Les compositions susmentionnées qui conviennent à l'application topique sur la peau peuvent s'utiliser
30 pour le traitement de dermatoses inflammatoires des êtres humains et des animaux, par exemple l'eczéma, qui sont normalement sensibles à une thérapie par des cortico-
stéroïdes et également d'états moins sensibles, comme le psoriasis chez les êtres humains. Les préparations
35 peuvent s'administrer en une ou plusieurs applications par jour sur la zone affectée; sur les zones cutanées,

on peut fréquemment utiliser des pansements occlusifs avec avantage.

Les exemples qui suivent ne sont donnés qu'à des fins purement illustratives.

5 EXEMPLE 1

	<u>Pommade</u>	<u>% p/p</u>
	17-Propionate de clobêtasol	0,05
	Adipate de dibutyle	25,00
	Cire microcristalline 140/145	30,00
10	Paraffine liquide (pharmacopée britannique)	jusqu'à 100,00

La composition de pommade de l'exemple 1 contient 0,07 % de 17-propionate de clobêtasol dans sa phase huileuse liquide (adipate de dibutyle + paraffine liquide). Comme on peut le déduire à partir des valeurs de solubilité représentées dans le tableau I ci-dessus, pour dissoudre cette proportion de 17-propionate de clobêtasol, il est nécessaire de disposer de 28 % d'adipate de dibutyle dans la phase huileuse liquide. En fait, la phase huileuse liquide contient environ 36 % d'adipate de dibutyle, ce qui, comme indiqué dans le tableau I, suffit à dissoudre 0,22 % de 17-propionate de clobêtasol, c'est-à-dire plus de trois fois la quantité de stéroïde qui est réellement présente dans la composition. De manière similaire, on peut parvenir aux compositions des exemples 2-10 à partir des valeurs de solubilité indiquées dans les tableaux, ou bien on peut déterminer ces valeurs par expérience.

EXEMPLE 2

	<u>Pommade</u>	<u>% p/p</u>
30	17-Propionate de clobêtasol	0,05
	Adipate de dibutyle	40
	Cire d'abeilles	15
	Myristate d'isopropyle	jusqu'à 100

EXEMPLE 3

	<u>Pommade</u>	<u>% p/p</u>
	17-Butyrate de clobêtasone	0,1
	Cire microcristalline 140/145	40,0
5	Adipate de dibutyle	25,0
	Paraffine liquide ultra-légère jusqu'à	100,0

EXEMPLE 4

	<u>Crème</u>	<u>% p/p</u>
	17-Propionate de clobêtasol	0,05
10	Adipate de dibutyle	30,0
	Cire microcristalline 140/145	7,5
	Alcool cétoستéarylique	7,5
	Cétomacrogol 1000	1,0
	Nitrate de sodium	0,05
15	Acide citrique	0,05
	Chlorocrésol	0,1
	Eau	jusqu'à 100,0

EXEMPLE 5

	<u>Crème</u>	<u>% p/p</u>
20	17-Propionate de clobêtasol	0,05
	Adipate de dibutyle	50,0
	Cire d'abeilles	7,0
	Alcool cétoستéarylique	7,0
	Monostéarine autoémulsive	2,0
25	Citrate de sodium	0,05
	Acide citrique	0,05
	Chlorocrésol	0,1
	Eau	jusqu'à 100,0

EXEMPLE 6

	<u>Pommade</u>	<u>% p/p</u>
30	17-Valérate de bêtaméthasone	0,12
	Adipate de dibutyle	60
	Cire microcristalline 140/145	20
	Cire d'abeilles	10
35	Paraffine liquide	jusqu'à 100

EXEMPLE 7

	<u>Pommade</u>	<u>% p/p</u>
	17,21-Dipropionate de béclo méthasone	0,025
	Adipate de dibutyle	37,5
5	Cire microcristalline 140/145	30
	Paraffine liquide jusqu'à	100

EXEMPLE 8

	<u>Pommade analogue à une crème</u>	<u>% p/p</u>
	17-Propionate de clobé tasol	0,05
10	Adipate de dibutyle	22,0
	Cire microcristalline 140/145	30,0
	Cire d'abeilles	3,0
	Cétomacrogol 1000	3,0
	Bioxyde de titane	2,0
15	Paraffine liquide ultra légère jusqu'à	100,0

EXEMPLE 9

	<u>Pommade</u>	<u>% p/p</u>
20	17 α -Acétoxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy- 16 β -méthyl-3-oxoandrosta-1,4-diène- 17 β -carboxylate de chlorométhyle	0,1
	Adipate de dibutyle	84,9
	Cire d'abeilles	15,0

EXEMPLE 10

	<u>Pommade</u>	<u>% p/p</u>
25	17,21-Dipropionate de bêtaméthasone	0,05
	Cire d'abeilles	10,00
	Cire microcristalline 140/145	20,00
	Adipate de dibutyle jusqu'à	100,00

30 Le procédé utilisé pour la préparation des compositions est le suivant : on dissout le stéroïde dans une partie ou dans la totalité de l'adipate de dibutyle. On mélange les autres ingrédients les uns aux autres à 60-70°C et on ajoute la solution du stéroïde au mélange

35 que l'on agite ensuite et refroidit jusqu'à l'état semi-solide.

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un stéroïde anti-inflammatoire actif par application topique, dissous dans une phase huileuse
5 liquide contenant au moins une huile possédant une viscosité inférieure à 10 centistokes et dans laquelle le stéroïde possède une solubilité d'au moins 0,5 % en poids à 25°C, le degré d'insaturation du stéroïde dans la phase huileuse liquide de la composition à 25°C étant
10 d'au moins 3.

2. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le stéroïde anti-inflammatoire est choisi parmi le 17,21-dipropionate de béclo méthasone, le 17-valérate de bêtaméthasone, le
15 17,21-dipropionate de bêtaméthasone, le 17-propionate de clobétasol, le 17-butyrate de clobétasone et le 17 α -acétoxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -méthyl-3-oxoandrosta-1,4-diène-17 β -carboxylate de chlorométhyle.

3. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que la phase huileuse liquide contient au moins une huile choisie parmi les esters d'acides mono- et dibasiques, lesdits esters possédant de 6 à 18 atomes de carbone.

25 4. Composition pharmaceutique suivant la revendication 3, caractérisée en ce que la phase huileuse liquide contient au moins une huile choisie parmi les esters butyliques et isopropyliques des acides adipique, laurique, palmitique et myristique.

30 5. Composition pharmaceutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce que la phase huileuse liquide contient de l'adipate de dibutyle.

6. Composition pharmaceutique suivant la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient du
35 17-propionate de clobétasol.

7. Composition pharmaceutique suivant la

revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient du 17-valérate de bêtaméthasone.

5 8. Composition pharmaceutique suivant la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient du 17,21-dipropionate de béclo méthasone.

9. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la phase huileuse liquide contient une ou plusieurs huiles supplémentaires.

10 10. Composition pharmaceutique suivant la revendication 9, caractérisée en ce que la phase huileuse liquide contient une paraffine liquide possédant une viscosité d'environ 7 centistokes.

15 11. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le degré d'insaturation du stéroïde varie de 3,0 à 5,0.

20 12. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration du stéroïde fluctue de 0,02 à 1,5 % en poids de la composition.

25 13. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une pommade ou d'une crème.

30 14. Composition pharmaceutique suivant la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre d'ingrédients supplémentaires, des substances choisies parmi la cire solide, des agents émulsifs, des conservateurs, des tampons, des stabilisants ou d'autres additifs classiques.

35 15. Procédé de traitement de dermatoses inflammatoires chez les êtres humains et les animaux, caractérisé en ce qu'on administre par la voie topique une composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes à la peau affectée.