

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 478 999**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 06251**

(54) Préparation dermatologique qui améliore l'activité thérapeutique d'un corticostéroïde local qu'elle contient.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). A 61 K 9/06, 31/59.

(22) Date de dépôt..... 27 mars 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 27 mars 1980, n° 39450/80.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 40 du 2-10-1981.

(71) Déposant : Société dite : MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, résidant au Japon.

(72) Invention de : Kunihiko Ofuchi, Koichiro Oda et Kenichiro Nakao.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud,  
84, rue d'Amsterdam, 75009 Paris.

Préparation dermatologique qui améliore l'activité thérapeutique d'un corticostéroïde local qu'elle contient.

La présente invention concerne une préparation dermatologique qui améliore l'activité thérapeutique d'un corticostéroïde local qu'elle contient.

A ce jour, on utilise couramment des préparations dermatologiques contenant un corticostéroïde local.  
5 Cependant, on désire améliorer l'efficacité de ces préparations dermatologiques.

L'invention a pour objet une préparation dermatologique contenant un corticostéroïde local dont l'activité thérapeutique est accrue.  
10

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront de la description qui suit.

La demanderesse a découvert que l'incorporation d'un phosphatide et de butylhydroxyanisole et/ou de  
15 butylhydroxytoluène à une préparation dermatologique contenant un corticostéroïde local, permet d'atteindre l'objectif précité.

En résumé, l'invention concerne une préparation dermatologique qui contient 1) un phosphatide, 2) un  
20 corticostéroïde local et 3) du butylhydroxyanisole et/ou du butylhydroxytoluène.

Les modes de réalisation préférés de l'invention vont maintenant être décrits de façon détaillée.

Les phosphatides que l'on peut utiliser dans une  
25 préparation dermatologique de l'invention comprennent la phosphatidylcholine (lécithine), la phosphatidyléthanolamine (céphaline), la phosphatidylsérine, le phosphatidylinositol, l'acide phosphatidique et similaires.

Bien entendu, on peut utiliser un mélange de deux ou  
30 plus de ces phosphatides. Dans ce cas, on a constaté qu'il est préférable que la teneur en phosphatidylcholine du mélange de phosphatides soit comprise entre

10 % et 40 %. Ceci semble être en rapport avec le fait qu'une telle teneur en phosphatidylcholine est proche de la composition des phosphatides de l'épiderme. Il est généralement avantageux d'utiliser 5 comme mélange de phosphatides un phosphatide de soja (lécithine de soja) ou un phosphatide d'oeuf (lécithine d'oeuf) du commerce. On préfère particulièrement le phosphatide de soja. Ces phosphatides du commerce contiennent divers phosphatides et de plus certaines substances autres que des phssphatides. On doit 10 calculer la quantité à utiliser d'un tel phosphatide du commerce en fonction de sa teneur totale en phosphatide.

La quantité de phosphatide ou de mélange de phosphatides que l'on utilise dans une préparation dermatologique de l'invention dépend de l'affection à laquelle on applique la préparation dermatologique, la composition, la nature et la quantité du corticostéroïde local et similaires et elle est généralement 15 comprise dans la gamme de 0,1 % à 30 %, de préférence de 0,1 % à 10 %, mieux de 0,2 à 7 % et tout particulièrement de 0,5 à 5 % par rapport au poids total de la 20 préparation.

Si la quantité de phosphatide utilisée est trop 25 faible, on n'obtient qu'insuffisamment les résultats désirés de l'invention. L'emploi d'une quantité de phosphatide supérieure à la quantité nécessaire n'améliore pas les résultats désirés proportionnellement à la quantité de phosphatide et a des effets indésirables, en particulier donne un caractère gluant à la 30 peau. Pour cette raison, on préfère la gamme précitée.

On peut citer comme exemples de corticostéroïdes locaux utiles dans une préparation dermatologique de l'invention, l'hydrocortisone, la prednisolone, la 35 méthylprednisolone, la dexaméthasone, la triamoinolone, l'acétonide de triamcinolone, la fluméthasone, le fluo-

cinonide, la bêclométhasone, la bétaméthasone, la fluocinolone, la fluorométholone, le fludroxycortide, la clobétasone, le clobétasol et les esters, acétals, hémiacétals, éthers, alkylats, produits de désoxygénéation, halogénures et D-homostéroïdes de ces stéroïdes.  
5 Bien entendu, on peut utiliser une combinaison de deux ou plus de ces corticostéroïdes locaux.

La quantité de corticostéroïde local que l'on ajoute doit être déterminée en fonction de l'importance  
10 de l'activité et de l'utilisation à laquelle on destine le corticostéroïde particulier. Lorsqu'on ajoute une quantité importante du corticostéroïde local, on préfère accroître la quantité du phosphatide ajoutée.  
Pour préparer la préparation dermatologique de l'invention,  
15 on peut ajouter le corticostéroïde local sous forme d'une solution dans une phase huileuse, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, l'éthanol ou similaires. Sinon, on peut ajouter le corticostéroïde sous forme d'une poudre solide que l'on disperse telle quelle ou après l'avoir broyé en poudre fine.

La préparation dermatologique de l'invention contient du butylhydroxyanisole et/ou du butylhydroxytoluène avec le phosphatide et le corticostéroïde local précités. L'incorporation de butylhydroxyanisole et/ou  
25 de butylhydroxytoluène évite de façon très satisfaisante la coloration du phosphatide et assure une grande stabilité de la préparation dermatologique pendant une durée prolongée. En particulier, l'emploi combiné de ces deux composants conduit à des résultats satisfaisants.

Pour préparer une pommade, on préfère dissoudre au préalable le corticostéroïde local dans du propylène-glycol pour des raisons de solubilité et de faible irritation de la peau, mais on observe une instabilité  
35 au cours du temps. Dans ce cas, on peut, pour obtenir une pommade très stable, dissoudre le corticostéroïde

dans du propylèneglycol où on a dissous du butylhydroxyanisole, car le butylhydroxyanisole est soluble dans le propylèneglycol.

En plus des trois composants précités, on peut 5 incorporer d'autres composants à la préparation dermatologique de l'invention, selon l'utilisation à laquelle on la destine. On peut ainsi préparer de façon classique des préparations dermatologiques ayant des propriétés rhéologiques très diverses. Ces préparations 10 dermatologiques peuvent être sous forme de mélanges aqueux tels qu'une solution, une solution colloïdale, une lotion émulsifiée, une crème huile/eau (crème hydrophile) ou un gel aqueux à phase aqueuse continue ; des mélanges huileux tels qu'une solution, une pommade, 15 une crème eau/huile, un gel de base (par exemple le produit commercialisé sous la marque Plastibase (huile minérale gélifiée par du polyéthylène, c'est-à-dire un gel de polyéthylène et de paraffine liquide)), une pommade absorbante dans laquelle un émulsifiant est 20 ajouté à l'huile et une pommade hydrophile dans laquelle la phase huileuse est continue ; et des bases non aqueuses solubles dans l'eau telles qu'un mélange de polyéthylèneglycols. On peut également préparer une base pour suspension telle qu'une lotion à agiter à 25 laquelle on ajoute un agent dispersant solide.

Les composants huileux, émulsifiants, dispersants, gélatinisants et matières solides que l'on peut utiliser pour préparer de telles compositions sont bien connus des spécialistes de la préparation des cosmétiques 30 et des produits à usage local.

Les composants huileux comprennent des hydrocarbures tels que la paraffine liquide, la vaseline, la paraffine solide, la cire microcristalline, etc ; des alcools aliphatiques supérieurs tels que l'alcool cétylique, l'alcool hexadécylque, l'alcool stéarylque, 35 l'alcool oléylque, etc ; des esters d'acides gras

- supérieurs et d'alcools supérieurs tels que la cire d'abeille, le blanc de baleine, etc ; des esters d'acides gras supérieurs et d'alcools inférieurs tels que le myristate d'isopropyle, le palmitate d'isopropyle, etc ; des huiles végétales, des huiles végétales modifiées, la lanoline hydratée et ses dérivés, le squalène, le squalane ; des acides gras supérieurs tels que l'acide palmitique, l'acide stéarique, etc, et similaires.
- 10        Les émulsifiants et agents dispersants que l'on peut utiliser comprennent des agents tensio-actifs anioniques, cationiques et non ioniques. On préfère les agents tensio-actifs non ioniques, car ils n'irritent que faiblement la peau. On peut citer comme
- 15        exemples typiques d'agents tensio-actifs non ioniques, des monoglycérides d'acide gras tels que le monostéarate de glycéryle, etc ; des esters d'acide gras de sorbitanne tels que le monolaurate de sorbitanne, etc; des esters d'acide gras et de saccharose ; des esters
- 20        d'acide gras polyoxyéthylénique tels que le stéarate de polyoxyéthylène, etc ; et des éthers polyoxyéthyléniques correspondant à des alcools supérieurs tels que le polyoxyéthylène-éther cétylique, le polyoxyéthylène-éther oléyle, etc.
- 25        En particulier, pour préparer des crèmes, il est avantageux d'utiliser un ester d'acide gras polyoxyéthylénique car la stabilité de l'émulsion est fortement améliorée. On préfère en particulier utiliser à cet effet des esters d'acide gras polyoxyéthylénique
- 30        dont l'acide gras contient généralement environ 8 à 26 atomes de carbone et de préférence environ 12 à 18 atomes de carbone et le nombre des molécules d'oxyde d'éthylène des chaînes polymères formées par polymérisation par addition (ou le degré de polymérisation par
- 35        addition de l'oxyde d'éthylène) est d'environ 20 à 60 et de préférence d'environ 40 à 55. On peut citer comme

exemple d'un tel ester, le monostéarate de polyoxy-éthylène.

Les gélatinisants comprennent la carboxyméthyl-cellulose, le gel de cellulose, le carbopol, l'alcool 5 polyvinyle, le polyéthylèneglycol et diverses gommes.

Bien entendu, on utilise ces composants huileux, émulsifiants, agents dispersants et gélatinisants isolément ou en combinaisons mutuelles.

10 On préfère, pour accroître l'effet humectant de la préparation dermatologique de l'invention, lui incorporer du propylèneglycol, de la glycérine, du sorbitol ou similaires ayant un effet humectant. De façon avantageuse, on peut ajouter de l'éthanol qui a une 15 action bactériostatique et qui procure une sensation rafraîchissante lorsqu'on l'applique à la peau.

Pour accroître encore la stabilité de la préparation dermatologique de l'invention, on préfère ajouter un agent chélatant, un antiseptique et similaires à la 20 demande. Parmi les agents chélatants que l'on peut utiliser figurent l'EDTA (éthylènediaminetétraacétate), l'acide thioglycolique, l'acide thiolactique, la thioglycérine et similaires. Les antiseptiques que l'on peut utiliser comprennent les esters méthylique, éthylique, propylique et butylique de l'acide p-hydroxybenzoïque, l'o-phénolphénol, l'acide déhydroacétique 25 et les sels correspondants, le p-chloro m-crésol, le p-chloro m-xylénol et similaires.

De plus, on préfère ajuster le pH de la préparation 30 dermatologique par addition d'acide citrique, d'acide lactique, d'acide tartrique ou similaires. On doit ajuster le pH à une valeur qui dépend de la stabilité de la préparation dermatologique. En général, on préfère que la préparation dermatologique soit 35 légèrement acide plutôt que légèrement alcaline. On peut ajouter si on le désire une petite quantité d'un

parfum.

De plus, on peut incorporer à la préparation dermatologique de l'invention, pour obtenir une préparation composée, un ou plusieurs médicaments choisis 5 parmi les antibiotiques, les antihistaminiques, les antimycotiques et les vitamines.

Comme les préparations dermatologiques de l'invention améliorent nettement l'activité du corticostéroïde local qu'elles contiennent, on peut les utiliser 10 pour le traitement d'affections cutanées telles qu'un eczéma, une ichthyose, un lichen et un psoriasis pour supprimer ou réduire les symptômes.

De plus, la préparation dermatologique de l'invention disperse et retient l'ingrédient actif (le corticostéroïde) dans la peau pendant une période prolongée 15 sans qu'il y ait perte du corticostéroïde, ce qui lui permet d'exercer son effet de façon efficace.

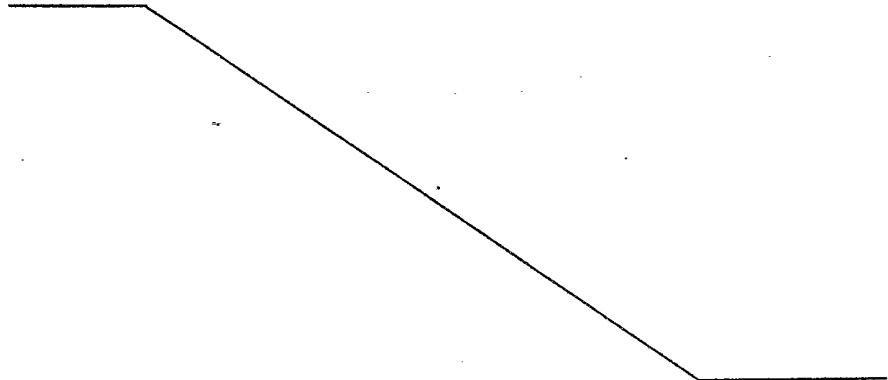
Egalement, la préparation dermatologique de l'invention est stable et présente peu de coloration ou 20 d'autres variations au cours du temps.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

EXEMPLES 1 à 6 et EXEMPLES COMPARATIFS A à D.

On prépare diverses préparations dermatologiques 25 contenant un corticostéroïde local ayant les compositions indiquées dans le tableau I.

30



35

TABLE I

2478999

On évalue les activités de ces dix préparations ayant les compositions ci-dessus et on compare leurs effets anti-inflammatoires selon le test de l'oedème à l'huile de croton de l'oreille de la souris.

5 Mode d'essai :

On effectue l'essai selon la méthode de Toneli (Endocrinology 77, 625-634 (1965)).

On applique à l'oreille droite de la souris une solution phlogistique constituée de pyridine, d'éther 10 et d'huile de croton (50/45/5 en volumes), puis on applique la préparation dermatologique. Cinq heures après le traitement, on excise les deux oreilles en une position prédéterminée et on détermine le poids humide des oreilles pour calculer le taux d'oedème 15 selon l'équation suivante :

$$\text{Taux d'oedème (\%)} = \left( \frac{\text{Poids de l'oreille droite}}{\text{Poids de l'oreille gauche}} - 1 \right) \times 100$$

On calcule le taux d'inhibition selon l'équation suivante :

20 Taux d'inhibition (%) =

$$(1 - \frac{\text{Taux d'oedème pour le traitement avec la pommade}}{\text{Taux d'oedème sans traitement}}) \times 100$$

On utilise par groupe dix souris mâles pesant 20 à 25 g.

25 Résultats de l'essai :

Comme le montre le tableau II ci-dessous, les préparations dermatologiques de l'invention ont des activités anti-inflammatoires supérieures à celles de préparations contenant un corticostéroïde préparées 30 avec des bases classiques pour pommades.

Ces résultats permettent de penser que l'accroissement de l'activité des préparations dermatologiques de l'invention résulte de la formation d'un complexe non covalent entre le stéroïde et le phosphatide ac- 35 croissant la compatibilité et l'aptitude à la rétention dans la peau du stéroïde.

TABLEAU II : Effets sur l'oedème à l'huile de croton  
de l'oreille de la souris.

Ex. N°	Forme	Taux d'oedème (%)	Taux d'inhibition (%)	Effet°	
17,21-dipropionate de bêclométhasone	Ex. 1	Pommade oléagineuse anhydre	22,6	82,0	+++
	Ex. 2		23,7	81,1	+++
	Ex. Comp. A		39,3	68,7	++
	Ex. 3	Crème huile/eau	31,4	75,0	+++
	Ex. 4		31,9	74,6	+++
	Ex. Comp. B		62,9	50,0	++
Hydrocortisone	Ex. 5	Pommade oléagineuse anhydre	34,3	72,7	+++
	Ex. Comp. C		49,9	60,3	++
	Ex. 6	Crème huile/eau	37,1	70,5	+++
	Ex. Comp. D		50,9	59,5	++
Non traité	-	125,7	-	-	

#### ° Note Taux d'inhibition

30	+++	70 - 100 %
	++	40 - 70 %
	+	10 - 40 %
	+	0 - 10 %

#### EXEMPLES 7 à 9 et EXEMPLES COMPARATIFS E et F.

35 On prépare des préparations dermatologiques contenant un corticostéroïde local ayant les compositions

indiquées dans le tableau III ci-dessous.

TABLEAU III

	Composition	Ex. 7	Ex. Comp. E	Ex. 8	Ex. 9	Ex. Comp. F
5	Forme		Pommade oléagineuse anhydre	Pommade d'absorption	Pommade au Macrogol	
10	17-butyrate d'hydrocortisone	0,1 %	0,1 %	0,1 %	-	-
15	Prednisolone	-	-	-	1,0 %	1,0 %
20	Phosphatide de soja	4,0	-	4,0	4,0	-
25	vaseline blanche	-	-	40,0	-	-
30	paraffine liquide	-	-	-	10,0	-
35	Macrogol 4000	-	-	-	41,0	48,0
	Macrogol 400	-	-	-	43,95	50,975
	Produit commercialisé sous la marque Plastibase 50W	95,875	99,875	-	-	-
	hydroxytoluène butylé	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
	alcool cétylique	-	-	18,0	-	-
	sesquioléate de sorbitanne	-	-	5,0	-	-
	polyoxyéthylène-éther laurylique	-	-	0,5	-	-
	p-hydroxybenzoate d'éthyle	-	-	0,1	-	-
	p-hydroxybenzoate de butyle	-	-	0,1	-	-
	Eau purifiée	-	-	32,175	-	-
	Total (% en poids)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

On a évalué et comparé les activités anti-inflammatoires de ces cinq préparations dermatologiques selon le test d'inhibition de l'oedème cutané à la carragéénine chez le rat.

5 Mode opératoire :

On effectue l'essai selon la méthode de Fujimura et coll.

On utilise comme solution phlogistique une solution à 1 % de  $\lambda$ -carragéénine dissoute dans la solution 10 de Krebs. La veille de l'essai, on élimine totalement les poils de l'abdomen des rats avec une tondeuse et une crème dépilatoire.

On applique environ 0,5 g de la pommade ou de la crème à étudier à la peau de l'abdomen des rats non 15 anesthésiés. Une heure après ce traitement, on injecte par voie intradermique en deux points de l'abdomen sans anesthésie 5,0  $\mu$ l de la solution à 1 % de carragéénine. Immédiatement après cette injection, on injecte dans la veine de la queue 0,5 ml d'une solution 20 à 1 % de Pontamine sky blue (dans la solution de Krebs) et en même temps on applique à nouveau à la peau de l'abdomen 0,5 g du médicament (pommade ou crème). On mesure ensuite toutes les heures après l'application de la solution de carragéénine les zones bleues et 25 les oedèmes de la peau de l'abdomen des rats. Cinq heures après l'application, on sacrifie les rats par saignée et on excise la peau de l'abdomen qu'on retourne pour mesurer la plus petite et la plus grande des dimensions des zones bleues. On découpe ensuite 30 les zones oedématisées avec un emporte-pièce pour peau de 17 x 17 mm et on détermine les poids humides pour obtenir des indices d'oedèmes cutanés.

Résultats de l'essai :

Il ressort de l'examen du tableau IV ci-dessous 35 que les préparations dermatologiques de l'invention présentent des activités d'inhibition de l'oedème à la

carragéénine supérieures à celles des préparations comparatives contenant un corticostéroïde local préparées avec des bases classiques pour pommades.

5

4

10

15

20

25

30

35

TABLEAU IV : Effet sur l'oedème à la carragénine du rat.

	Ex. N°	Forme	Poids de l'oe- dème(1) (mg)	Taux d'ini- bition(1) (%)	Taux d'oe- dème(2) (%)	Taux d'ini- bition(3) (%)	Zone bleue (mm²)	Taux d'ini- bition (%)	Taux moyen d'inhibi- tion (%)	Effet global (4)
	Ex. 7	Pommade oléagineuse anhydre	58,4	47,7	79,4	44,4	68,7	44,3	45,5	++
	Ex. Comp. E		72,9	34,7	99,7	30,2	79,5	35,5	33,5	+
	Ex. 8	Pommade d'absorption	60,5	46,0	80,0	44,0	69,7	43,5	44,5	++
	Ex. 9	Pommade au d-hydrocortisone soluble	54,5	51,0	89,5	37,0	80,5	35,0	41,0	++
	Ex. Comp. F	Macrogol	62,6	44,0	101,4	29,0	93,7	24,0	32,3	+
	Non traité	-	111,7	-	142,8	-	123,3	-	-	-

(1) Poids de l'oedème = poids de la peau oédematisée - poids de la peau normale.

(2). Taux d'inhibition = (valeur mesurée pour le traitement avec la pommade - valeur mesurée sans traitement)/(valeur mesurée sans traitement) x 100.

(3) Taux d'oedème = (poids de la peau oédematisée/poids de la peau normale) x 100.

(4) On évalue l'effet global à partir du taux moyen d'inhibition du poids de l'oedème, du taux d'oedème et de la surface bleue pour le traitement avec la pommade.

## Note                    Taux d'inhibition

++	40 - 60 %
+	20 - 40 %
±	0 - 20 %

5       Le phosphatide de soja utilisé dans l'essai contient 30 à 32 % de phosphatidylcholine par rapport à la quantité totale de phosphatides.

EXEMPLE 10 et EXEMPLE COMPARATIF G.

On prépare des préparations dermatologiques tenant un corticostéroïde local ayant les compositions indiquées dans le tableau V ci-dessous.

TABLEAU V

	Composition	Exemple 10	Ex. Comp.G
15	Forme	Pommade oléagineuse anhydre	
20	17α-valérate de bétaméthasone	0,12 %	0,12 %
25	Phosphatide de soja	4,0	-
	Vaseline blanche	78,855	82,855
	Paraffine liquide	5,0	5,0
	Lanoline purifiée	4,0	4,0
	Hydroxytoluène butylé	0,025	0,025
	Alcool stéarylique	8,0	8,0
30	Total (% en poids)	100,0	100,0

On évalue et compare les activités de ces deux préparations ayant les compositions ci-dessus par leurs effets anti-inflammatoires sur l'oedème à l'huile de croton de l'oreille du rat. Le mode d'essai est le même que dans les exemples 1 à 4, si ce n'est qu'on remplace les souris par des rats. Les résultats figu-

rent dans le tableau VI ci-dessous.

TABLEAU VI : Effet sur l'oedème à l'huile de croton  
de l'oreille du rat.

	Exemple N°	Taux d'oedème (%)	Taux d'inhibition (%)	Effet°
5	Exemple 10	10,1	89,6	+++
	Ex. Comp.G	24,7	74,7	+++
10	Non traité	97,5	-	-

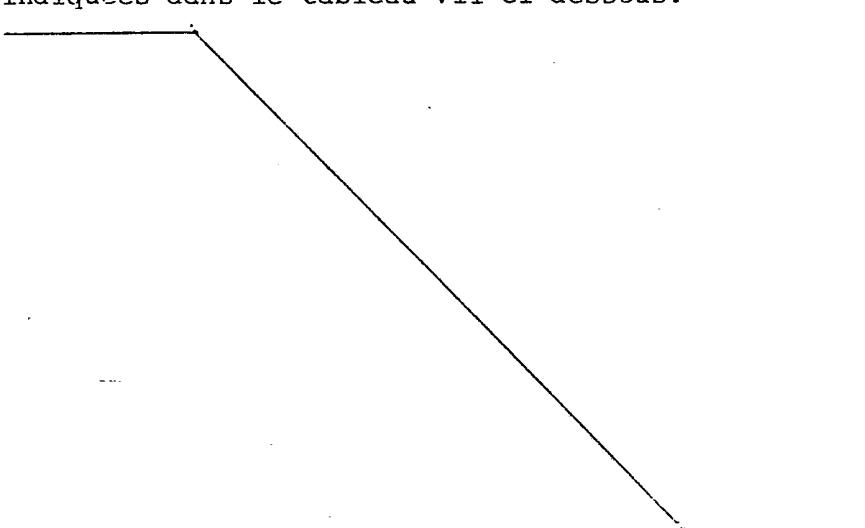
°Les notes sont les mêmes que pour le tableau II.

Comme il ressort de l'examen du tableau VI, la préparation dermatologique de l'invention a une activité anti-inflammatoire supérieure à celle de la préparation dermatologique comparative préparée avec des bases classiques pour pommades, l'évaluation étant effectuée selon le test de l'oedème à l'huile de croton de l'oreille du rat.

20 EXAMPLE 11 et EXAMPLE COMPARATIF H.

On prépare des préparations dermatologiques contenant un corticostéroïde local ayant les compositions indiquées dans le tableau VII ci-dessous.

25



30

35

TABLEAU VII

	Composition	Exemple 11	Ex. Comp.H
5	Forme	Crème huile/eau	
	17, 21-dipropionate de bêclométhasone	0,025 %	0,025 %
10	Phosphatide de soja	2,0	2,0
	Vaseline blanche	9,9	9,9
	Paraffine liquide	12,9	12,9
	Alcool stéarylique	2,1	2,1
15	Alcool cétylique	5,0	5,0
	Monostéarate de polyoxy-éthylène	4,0	4,0
	p-hydroxybenzoate d'éthyle	0,1	0,1
	p-hydroxybenzoate de butyle	0,1	0,1
20	Hydroxytoluène butylé	0,025	-
	Eau purifiée	63,85	63,875
	Total (% en poids)	100,0	100,0

25 La préparation de l'exemple 11 contient de l'hydroxytoluène butylé tandis que celle de l'exemple comparatif H n'en contient pas.

Pour comparer la stabilité au cours du temps, on introduit les deux préparations ayant les compositions ci-dessus dans des flacons de verre n° 6 selon les normes industrielles japonaises et on maintient dans une enceinte thermostatée à 40°C pendant 12 semaines pour observer les variations d'aspect. Les résultats sont résumés dans le tableau VIII.

TABLEAU VIII

Ex. N°	Phénomènes observés	Période de stockage à 40°C			
		1 se- maine	4 se- maine	8 se- maines	12 se- maines
Ex. 11	Coloration de la surface	-	-	-	-
	Séparation	-	-	-	-
Ex.	Coloration de la surface	±	+	++	++
	Séparation	-	±	±	±

## Note

++ Changement important

+ Changement

20 ± Changement très faible

- Pas de changement

Comme le montre le tableau 8, la préparation dermatologique de l'invention présente une stabilité au stockage nettement améliorée, en particulier en ce qui concerne la coloration superficielle, par rapport à la préparation de l'exemple comparatif H qui ne contient pas d'hydroxytoluène butylé.

REVENDICATIONS

1. Préparation dermatologique caractérisée en ce qu'elle contient :

- 5           1° un phosphatide ;  
         2° un corticostéroïde local et  
         3° du butylhydroxyanisole et/ou du butylhydroxytoluène.

10          2. Préparation dermatologique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'un mélange aqueux dans laquelle la phase aqueuse est continue, lequel mélange aqueux est avantageusement une solution, une solution colloïdale, un gel ou une émulsion.

15          3. Préparation dermatologique selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'émulsion est une lotion huile/eau ou une crème huile/eau.

20          4. Préparation dermatologique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'un mélange huileux dans lequel la phase huileuse est continue, lequel mélange huileux est avantageusement une solution, un gel, une crème ou une pommade.

25          5. Préparation dermatologique selon la revendication 4, caractérisée en ce que la crème est une crème eau/huile ou une crème anhydre.

30          6. Préparation dermatologique selon la revendication 4, caractérisée en ce que la crème contient un polyoxyéthylène ester d'acide gras.

35          7. Préparation dermatologique selon la revendication 4, caractérisée en ce que la pommade est une pommade eau/huile, une pommade anhydre, une pommade d'absorption ou une pommade hydrophile.

40          8. Préparation dermatologique selon la revendication 4, caractérisée en ce que la pommade contient du propylèneglycol.

45          9. Préparation dermatologique selon la revendication 4, caractérisée en ce que le mélange huileux est un gel comprenant du polyéthylène et une paraffine liquide.

10. Préparation dermatologique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une base non aqueuse, soluble dans l'eau.

5 11. Préparation dermatologique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que le phosphatide est un phosphatide de soja, un phosphatide d'oeuf, notamment à raison de 0,1 à 30 % en poids.

10 12. Préparation dermatologique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'on choisit le corticostéroïde local parmi le groupe constitué par le dipropionate de bêclométhasone, le 17  $\alpha$ -butyrate d'hydrocortisone, le 17  $\alpha$ -valérate de bétaméthasone, la prednisolone et l'hydrocortisone.

15 13. Préparation dermatologique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la teneur en phosphatidylcholine du phosphatide est comprise entre 10 % et 40 %.

20 14. Préparation dermatologique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle est constituée essentiellement de :

corticostéroïde local à raison de 0,0125-5,0 % en poids ou de dipropionate de bêclométhasone à raison de 0,0125-0,5 % en poids

25 ou de 17  $\alpha$ -valérate de bétaméthasone à raison de 0,05-0,5 % en poids et de phosphatide de soja à raison de 0,5-5,0 % en poids

30 et de butylhydroxyanisole et/ou butylhydroxytoluène à raison de 0,01-0,2 % en poids le reste étant constitué par la base.

35 15. Préparation dermatologique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle est constituée essentiellement de :

17 α-butyrat d'hydrocortisone à raison de 0,025-0,5 % en poids

phosphatide de soja à raison de 0,5-6,0 % en poids

butylhydroxyanisole et/ou butylhydroxytoluène à raison

5 de 0,01-0,2 % en poids

le reste étant constitué par la base.

16. Préparation dermatologique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle est constituée essentiellement de :

10 prednisolone à raison de 0,1-2,0 % en poids

ou d'hydrocortisone à raison de 0,1-5,0 % en poids

et de phosphatide de soja à raison de 1,0-7,0 % en poids

et de butylhydroxyanisole et/ou butylhydroxytoluène à raison de 0,01-0,2 % en poids,

15 le reste étant constitué par la base.