

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 janvier 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/010032 A2

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 47/36 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) A61K 9/19 (2006.01)

(FR). BORDAT, Pascal [FR/FR]; 2, Chemin de l'Eglise,
F-31320 Mervilla (FR).

(74) Mandataire : SCHRIMPF, WARCOIN, AHNER, TEX-
IER, LE FORESTIER, CALLON DE LAMARCK,
COLLIN, TETAZ-Cabinet Regimbeau; 20, Rue De
Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2006/064502

(22) Date de dépôt international : 21 juillet 2006 (21.07.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0507856 22 juillet 2005 (22.07.2005) FR

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE [FR/FR];
45, Place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt
(FR). CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, Rue Michel Ange,
F-75016 Paris (FR). UNIVERSITE PAUL SABATIER
TOULOUSE III [FR/FR]; 118, Route De Narbonne,
F-31400 Toulouse (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CON-
SOLA, Sabrina [FR/FR]; 19-27, chemin des maraîchers
Bâtiment 6 - Appartement 455, F-31400 Toulouse (FR).
BLANZAT, Muriel [FR/FR]; 18, rue Devic, F-31400
Toulouse (FR). RICO-LATTES, Isabelle [FR/FR];
118, Allée de Pierras, F-31650 Auzielle (FR). PEREZ,
Emile [FR/FR]; 17, Allée d'Aspin, F-31770 Colomiers

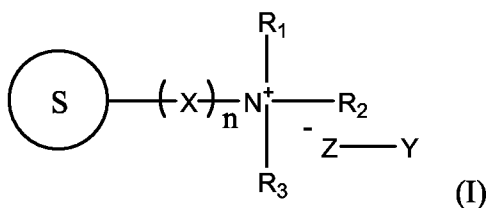
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: INTERMOLECULAR ASSOCIATION COMPLEX OF A CARRIER AND OF AN ACTIVE PRINCIPLE

(54) Titre : COMPLEXE D'ASSOCIATION INTERMOLECULAIRE D'UN TRANSPORTEUR ET D'UN PRINCIPE ACTIF



(57) Abstract: The invention relates to an intermolecular association
complex of formula (I) of an amphiphilic carrier and of an active prin-
ciple Z-Y, in which; S, X, n, R₁, R₂, R₃, Y, Z are as defined in the
description.

(57) Abrégé : Complexe d'association intermoléculaire de formule
(I) d'un transporteur amphiphile et d'un principe actif Z-Y : dans le-
quel S, X, n, R₁, R₂, R₃, Y, Z sont tel que définis dans la description.

WO 2007/010032 A2

COMPLEXE D'ASSOCIATION INTERMOLECULAIRE D'UN TRANSPORTEUR ET D'UN PRINCIPE ACTIF

- 5 Améliorer la stabilité d'un principe actif afin de réduire ses effets secondaires reste encore de nos jours un enjeu très important. Généralement, cette stabilisation se réalise à deux niveaux. Tout d'abord au niveau du stockage où l'on peut introduire des conservateurs et des anti-oxydants, puis lors de l'administration du principe actif. Ce dernier sera administré à l'aide d'un véhicule
- 10 afin de le solubiliser et éventuellement le cibler vers le site d'action. En même temps il sera protégé des multiples dégradations causées par le système immunitaire.
- De nos jours, il existe de nombreuses techniques de vectorisation de principes actifs.
- 15 Ces techniques utilisent différentes stratégies en fonction de la nature du principe actif (hydrophile ou lipophile), ainsi que de l'organe visé, de la dose administrée et de la durée d'administration. Par exemple, le principe actif pourra être encapsulé à l'intérieur d'une vésicule de phospholipides ou immobilisé dans des microsphères de polymère biodégradable.
- 20 La délivrance de principes actifs au travers de la peau présente de nombreux avantages. Les vitesses variables d'absorption et de métabolisation liées à un traitement par voie orale sont évitées, ainsi que d'éventuelles irritations gastrointestinales. La délivrance du principe actif par voie transcutanée permet également de mieux contrôler sa concentration sanguine.
- 25 Toutefois, la peau présente une structure complexe et les molécules administrées par voie transcutanée ou topique doivent tout d'abord franchir une première barrière constituée par le *stratum corneum* avant d'atteindre le courant sanguin. Le *stratum corneum* est constitué d'une couche dense et hautement kératinisée d'une épaisseur moyenne de 10-15 microns. Le degré élevé de kératinisation, ainsi
- 30 que l'assemblage compact des cellules peut constituer une barrière pratiquement imperméable au passage d'un principe actif. Pour la plupart des médicaments, la

vitesse de perméabilisation au travers de la peau, sans adjonction d'additif perméabilisant, est extrêmement lente. De nombreux additifs peuvent être utilisés afin d'augmenter la vitesse de pénétration du principe actif au travers de la peau. La plupart des composés sont administrés en même temps que le médicament

5 (dans certains cas la peau peut être prétraitée avec un agent de perméabilisation) de manière à augmenter la perméabilité du *stratum corneum* et ainsi accroître la pénétration du principe actif au travers de la peau. La perméabilité de beaucoup d'agents thérapeutiques peut être améliorée grâce à ces agents de perméabilisation. Plusieurs additifs sont capables de promouvoir le transport de principes actifs au

10 travers de la peau selon plusieurs mécanismes dont les plus importants sont :

- Extraction des lipides du *stratum corneum*
- Désorganisation de la structure de la bicouche lipidique
- Déplacement de l'eau liée

15

- Délamination du *stratum corneum*
- Désorganisation de la couche cornée

Les agents de perméabilisation peuvent être classés dans différentes catégories. Des solvants tels que des alcools, des alkyles méthyles sulfoxides et des polyols,

20 augmentent la solubilité ce qui accroît le passage cutané. Par ailleurs, quelques solvants comme le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou l'éthanol, pourront extraire les lipides et rendre le *stratum corneum* plus perméable. L'acide oléique et le myristate d'isopropyle sont des exemples types d'agents de perméabilisation qui désorganisent la couche cornée en s'intercalant dans les structures lipidiques. Cet

25 effet émollient accroît ainsi le coefficient de diffusion du principe actif. Egalement, des tensioactifs ioniques ou le DMSO interagissent avec la kératine des cornéocytes, ce qui déploie la structure de la protéine et augmente le coefficient de diffusion.

La présente invention décrit une stratégie originale qui consiste à faire participer

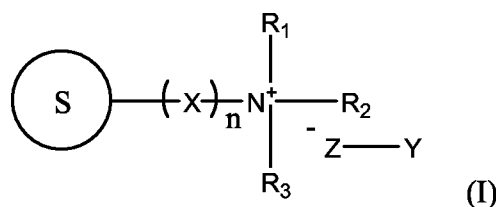
30 le principe actif de manière active à son propre transport. Cette association intermoléculaire aura pour but de protéger, solubiliser et véhiculer le médicament

jusqu'au site d'action. Pour cela il est proposé d'associer par simple interaction électrostatique acide/base, un principe actif acide avec une molécule amphiphile basique biocompatible. Cette association pourra être stabilisée par des interactions de type hydrophobes entre le principe actif et la molécule amphiphile.

- 5 En particulier, cette invention concerne des applications en formulation, telles que solubilisation, transport, protection et diffusion transcutanée d'un principe actif. En effet, cette molécule amphiphile pourra également jouer le rôle d'agent de perméabilisation pour un transport transcutané.
- 10 L'invention concerne l'association d'un transporteur basique biocompatible à un principe actif comportant une ou plusieurs fonctions acides. Cette association intermoléculaire conduit à une nouvelle espèce amphiphile correspondant à la formation d'une paire acide/base liée par des interactions électrostatiques et stabilisée par des interactions de type Van der Waals entre les parties hydrophobes
- 15 des deux constituants. Le complexe amphiphile ainsi formé par association, conduit, en fonction de sa concentration dans l'eau ainsi que de la nature du principe actif (volume, hydrophobie), à un ensemble de structures auto-assemblées telles que des micelles ou des vésicules. Les objets ainsi formés pourront également servir à l'auto-transport du principe actif.
- 20 La présente invention concerne donc un complexe d'association formé entre une molécule amphiphile et un principe actif.

L'objet de la présente invention est un complexe d'association intermoléculaire de formule (I) d'un transporteur amphiphile et d'un principe actif $^{\sim}Z-Y$:

25



dans lequel

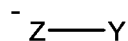
S représente un résidu d'hydrates de carbone choisi dans le groupe comprenant les monosaccharides, disaccharides, polysaccharides, polyols, ainsi que les combinaisons de ces résidus,

- 5 X représente un résidu aliphatique C1-C12 choisi parmi alkyle, alcène, alcyne, linéaire ou ramifié, ou un motif oxyde d'éthylène ou de propylène de degré de polymérisation compris entre 1 et 10 ainsi que toutes les combinaisons de ces résidus,

- 10 n = 0 ou 1

R₁ représente H

- R₂, R₃ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou une chaîne hydrocarbonée C1-C20 ou perfluorée, linéaire ou ramifiée, ainsi que toutes les
15 combinaisons de ces substituants,
et dans lequel le principe actif



comprend un résidu

- Y portant l'activité thérapeutique ou pro-thérapeutique, choisi dans
20 le groupe comprenant les anti-inflammatoires, antibiotiques, chaîne grasse polyinsaturées, vitamines ou pro-vitamines
et un résidu

Z acide choisi dans le groupe comprenant les carboxylates, sulfates sulfonates, phosphates, phosphonates ou phosphinates.

25

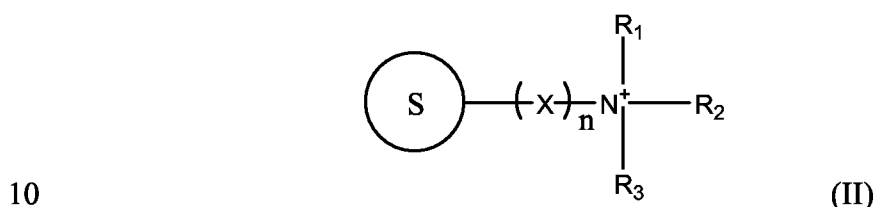
La présente invention concerne également l'utilisation d'un complexe tel que défini ci-dessus pour protéger, solubiliser et/ou véhiculer un principe actif.

- L'invention concerne également l'utilisation d'un complexe tel que défini précédemment pour la fabrication d'un médicament destiné à une administration
30 par voie topique ou transcutanée.

Le transporteur est choisi parmi des molécules amphiphiles biocompatibles présentant une ou plusieurs fonctions basiques.

Selon la présente invention, le transporteur amphiphile sera choisi parmi les
 5 dérivés d'hydrates de carbones présentant une ou plusieurs chaînes hydrophobes, ainsi qu'une ou plusieurs fonctions basiques susceptibles d'interagir de manière électrostatique avec le principe actif acide.

Ce transporteur amphiphile répond à la formule générale (II) :



dans lequel

S représente un résidu d'hydrates de carbone choisi dans le groupe comprenant les monosaccharides, disaccharides, polysaccharides, polyols, ainsi que les combinaisons de ces résidus,

15

X représente un résidu aliphatique C1-C12, alcène, alcyne, linéaire ou ramifié, ou un motif oxyde d'éthylène ou de propylène de degré de polymérisation compris entre 1 et 10 ainsi que toutes les combinaisons de ces résidus,

20 $n = 0$ ou 1

R_1 représente H

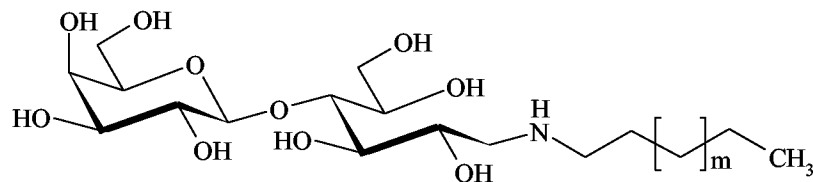
R_2 , R_3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou une chaîne hydrocarbonée C1-C20 ou perfluorée, linéaire ou ramifiée, ainsi que toutes les
 25 combinaisons de ces substituants.

Selon la présente invention, le transporteur amphiphile sera avantageusement choisi parmi les tensioactifs aminés à tête sucre et à longue chaîne, tels que les N-

alkylamino-1-déoxylactitols comportant une chaîne à 12 ou 16 atomes de carbone que l'on dénommera respectivement Lhyd12 et Lhyd16.

La formule générale des N-alkylamino-1-déoxylactitols est la suivante :

5



avec $m=8$ pour le Lhyd12 et avec $m=12$ pour le Lhyd16

10

Ces dérivés sont préparés selon une des méthodes connues de l'art antérieur (*New Journal of Chemistry*, **1992**, 16(3),387; *J. Dispersion Science and Technology*, **1991**,12(3&4), 227.; *Langmuir*, **1999**, 15, 6163. ; *Biochimica et biophysica acta*, **1992**, 1109, 55 ; FR2 661 413 publication du 31 oct. 1991)

15

Selon la présente invention, le principe actif sera préférentiellement choisi parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) portant une fonction acide, tels que le kétoprofène, l'ibuprofène ou l'indométacine. Egalement les complexes selon la présente invention pourront avantageusement être utilisés pour solubiliser et transporter par association acide/base des acides gras polyinsaturés (AGPI) tels que l'acide linoléique ou l'acide linolénique. En particulier, selon la présente invention, l'association intermoléculaire (stœchiométrique ou non) sera formée par simple mise en contact dans l'eau ou dans un autre solvant, de la molécule amphiphile sous sa forme basique avec le principe actif sous sa forme acide.

20

25

L'invention concerne donc une association par simple neutralisation acide/base entre le transporteur amphiphile sous sa forme basique et le principe actif sous sa forme acide.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation des présents complexes. A cette fin on fait avantageusement réagir le mélange stœchiométrique de transporteur amphiphile et de principe actif, en le chauffant à une température comprise entre l'ambiante et la température d'ébullition du solvant à pression atmosphérique, et sur une durée de 1 à 72 heures. Après réaction le mélange final est débarrassé de son eau, préférentiellement filtré et lyophilisé.

Selon des mises en œuvre préférentielles de l'invention, on choisit les réactifs et le solvant comme suit :

10

- le transporteur basique est le Lhyd12 ou le Lhyd16
- le principe actif est l'indométacine, l'ibuprofène, le kétoprofène ou l'acide linoléique.
- le solvant est l'eau ou le méthanol.

15

Exemple 1 :

A une solution de 337,7 mg (0,66mmol) de Lhyd12 dans 30 ml d'eau distillée maintenue à 25°C, on ajoute sous agitation magnétique 138,9 mg (0,66 mmol) d'ibuprofène. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 24 heures. Après réaction, la solution aqueuse contenant l'association est évaporée sous pression réduite à la pompe pour obtenir au final 476,6 mg de produit.

L'association constitue une nouvelle espèce amphiphile qui forme des agrégats de 80 nm de diamètre à partir d'une CAC de 10^{-3} M.

Exemple 2 :

A une solution de 337,7 mg (0,66 mmol) de Lhyd 12 dans 30 mL d'eau distillée maintenue à 25°C, on ajoute sous agitation magnétique 171,3 mg (0,66 mmol) de kétoprofène. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 24 heures. Après

réaction, la solution aqueuse contenant l'association est évaporé sous pression réduite à la pompe pour obtenir au final 509 mg de produit.

L'association constitue une nouvelle espèce amphiphile qui forme deux populations d'agrégats de 20 et 260 nm de diamètre à partir d'une CAC de $1,3 \cdot 10^{-3}$ M.

Exemple 3 :

A une solution de 337,9 mg (0,66 mmol) de Lhyd 12 dans 30 mL d'eau distillée maintenue à 25°C, on ajoute sous agitation magnétique 236,3 mg (0,66 mmol) d'indométacine. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 24 heures. Après réaction, la solution aqueuse contenant l'association est lyophilisée pour obtenir au final 574,2 mg de produit.

L'association constitue une nouvelle espèce amphiphile qui forme des agrégats d'un diamètre inférieur à 10 nm à partir d'une CAC de 10^{-3} M.

Exemple 4 :

A une solution de 536,9 mg (0,91 mmol) de Lhyd 16 dans 42 mL d'eau distillée maintenue à 25°C et sous agitation magnétique, on ajoute 328,2 mg (0,91 mmol) d'indométacine. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 24 heures. Après réaction, la solution aqueuse contenant l'association est lyophilisée pour obtenir au final 865,1 mg de produit.

L'association constitue une nouvelle espèce amphiphile qui forme des agrégats d'un diamètre de 50 nm à partir d'une CAC de $4,5 \cdot 10^{-4}$ M.

Exemple 5 :

Etude de pénétration transcutanée menée sur deux associations réalisées avec l'indométacine et les Lhyd12 et Lhyd16.

L'étude de passage est réalisée *ex vivo* sur de la peau d'oreille de porc en dose infinie et sous occlusion. Les formules testées sont réalisées en solution aqueuse tandis que le contrôle indométacine seule est préparé en gel hydroalcoolique (pour des raisons de solubilité).

5 Les différentes formules sont les suivantes :

- **formule A** : préparation de l'indométacine à 2,5% en gel hydroalcoolique (EtOH/eau 75/25)

- **formule B** : préparation d'une association à 2,5% en indométacine en solution aqueuse

10 formule B1 : association indométacine associée au Lhyd16

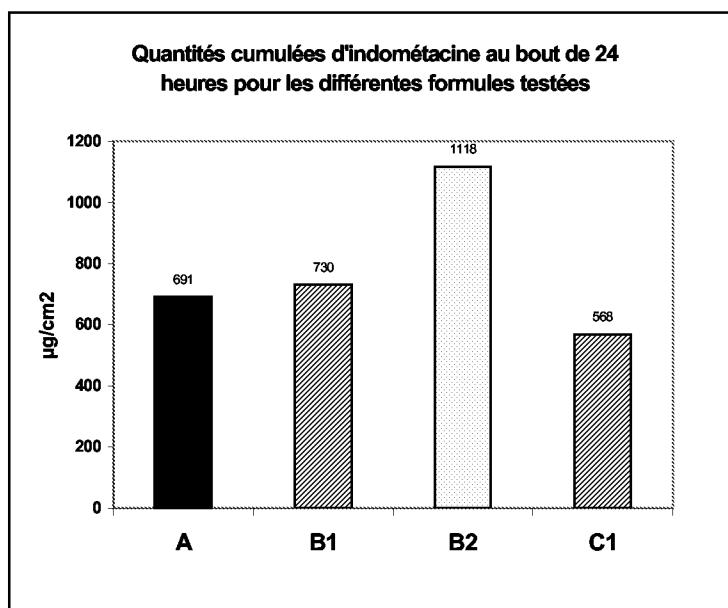
formule B2 : association indométacine associée au Lhyd12

- **formule C** : préparation d'une association à 2,5% en indométacine en gel aqueux à 1,5% en viscosant

formule C1 : association indométacine associée au Lhyd16

15

Les quantités cumulées d'indométacine mesurées au bout de 24 heures sont représentées ci-dessous :



Exemple 6 :

469,7 mg de Lhyd 12 (0,66 mmol) sont solubilisés dans 30 ml de méthanol. 208 μ l (0,66 mmol) d'acide linoléique prélevés sous azote sont ensuite introduits dans
5 la solution aqueuse sans aucune précaution particulière vis-à-vis de l'air et de la lumière. La solution est maintenue sous agitation pendant 24 heures. Le méthanol est ensuite évaporé sous pression réduite pour conduire à un gel. Ce dernier est repris dans l'eau et lyophilisé pour conduire au final à 655 mg de produit.

L'association constitue une nouvelle espèce amphiphile qui forme deux
10 populations d'agrégats d'un diamètre de 200 et 1000 nm à partir d'une CAC de $2,5 \cdot 10^{-2}$ M.

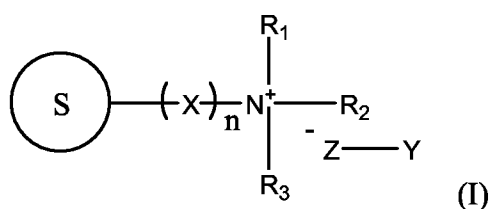
Exemple 7 :

15 564,6 mg (0,96 mmol) de Lhyd 16 sont introduits dans 42 ml de méthanol. 302 μ l (0,96 mmol) d'acide linoléique prélevés sous azote sont ensuite ajoutés à la suspension sans aucune précaution particulière vis-à-vis de l'air et de la lumière. Après 4 jours d'agitation à température ambiante, la solution est évaporée sous pression réduite pour conduire à un gel. Ce dernier est repris dans l'eau et
20 lyophilisé pour conduire au final à 833.6 mg de produit.

REVENDICATIONS

5

1. Complexe d'association intermoléculaire de formule (I) d'un transporteur amphiphile et d'un principe actif ^-Z-Y :



10 dans lequel

S représente un résidu d'hydrates de carbone choisi dans le groupe comprenant les monosaccharides, disaccharides, polysaccharides, polyols, ainsi que les combinaisons de ces résidus,

15

X représente un résidu aliphatique C1-C12 choisi parmi alkyle, alcène, alcyne, linéaire ou ramifié, ou un motif oxyde d'éthylène ou de propylène de degré de polymérisation compris entre 1 et 10 ainsi que toutes les combinaisons de ces résidus,

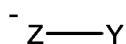
20

$n = 0$ ou 1

R_1 représente H

R_2 , R_3 représente indépendamment un atome d'hydrogène ou une chaîne hydrocarbonée C1-C20 ou perfluorée, linéaire ou ramifiée, ainsi que toutes les combinaisons de ces substituants,

et dans lequel le principe actif



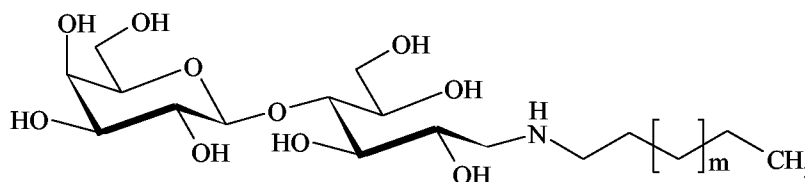
comprend un résidu

Y portant l'activité thérapeutique ou pro-thérapeutique, choisi dans le groupe comprenant les anti-inflammatoires, antibiotiques, chaîne grasse polyinsaturées, vitamines ou pro-vitamines,

5 et un résidu

Z acide choisi dans le groupe comprenant les carboxylates, sulfates sulfonates, phosphates, phosphonates ou phosphinates.

2. Complexe d'association intermoléculaire selon la revendication 1, caractérisé en ce que le transporteur amphiphile est choisi parmi les
10 N-alkylamino-1-déoxylactitols de formule



avec $m = 8$ ou $m = 12$.

15

3. Complexe d'association intermoléculaire selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est choisi parmi l'indométacine, l'ibuprofène, le kétoprofène ou l'acide linoléïque.

20 4. Utilisation d'un complexe selon l'une des revendications 1 à 3, pour protéger, solubiliser et/ou véhiculer un principe actif.

5. Utilisation d'un complexe selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament destiné à une administration par voie topique ou
25 transcutanée.