

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale
WO 2020/065085 A1

(43) Date de la publication internationale
02 avril 2020 (02.04.2020)

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2019/076365

(22) Date de dépôt international :

30 septembre 2019 (30.09.2019)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1801021 28 septembre 2018 (28.09.2018) FR

(71) Déposant : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR] ; 2400 Route des Colles Les Templiers, 06410 BIOT (FR).

(72) Inventeurs : MALLARD, Claire ; Domaine la Jouvencelle, 1122 Chemins du Château, 06250 Mougins (FR). WINCKLE, Gareth ; 3, rue Fontaine du Pin, 06160 Juan les Pins (FR). GUTIERREZ, Emmanuelle ; 721 avenue du Général De Gaulle, Le Hameau des Pomarels B3, 06700 Saint-Laurent-du-Var (FR).

(74) Mandataire : AXE PI ; 7 Place Ile de Beauté, 06300 NICE (FR).

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING BRIMONIDINE, AND USES THEREOF

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT DE LA BRIMONIDINE, ET SES UTILISATIONS

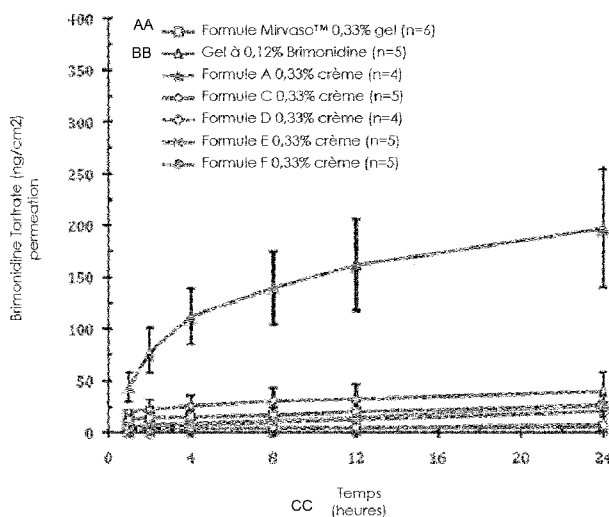


Fig. 1

AA Formula MirvasoTM 0.33% gel (n=6)
BB Gel containing 0.12% Brimonidine (n=5)
Formule = Formula
crème = cream
CC Time (hours)

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition in a form suitable for topical administration, comprising, as active ingredient, brimonidine, salts thereof or derivatives thereof. The invention is characterized in that it is in the form of an oil-in-water (O/W) emulsion comprising a fatty phase representing between 10% and 60% by weight of the total weight of the composition (w/w), and an aqueous phase comprising at least 0.01% by weight of the total weight of the composition (w/w) of water-soluble polyvinyl alcohol (PVA).

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique sous une forme adaptée à une administration par voie topique comprenant à titre de principe actif de la brimonidine, ses sels ou ses dérivés. L'invention se caractérise en ce qu'elle se présente sous forme d'une émulsion huile-dans-eau (H/E) comportant une phase grasse représentant entre 10% et 60% en poids du poids total de la composition (p/p); et une phase aqueuse comprenant au moins 0,01% en poids du poids total de la composition (p/p) d'alcool polyvinylique hydrosoluble (PVA).

Publiée:

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT DE LA BRIMONIDINE, ET SES UTILISATIONS

Domaine technique

La présente invention concerne le domaine des compositions pharmaceutiques adaptées à une administration par voie topique. Elle concerne plus particulièrement une composition pharmaceutique sous forme d'émulsion comprenant de la brimonidine, ses sels ou ses dérivés, ainsi que son utilisation en tant que médicament, plus particulièrement dans la prévention et/ou le traitement des affections dermatologiques notamment humaines telles que la rosacée.

Technique antérieure

La rosacée est une maladie inflammatoire chronique de la peau du visage qui peut avoir un impact important sur la vie des personnes touchées. Elle se manifeste par des rougeurs sur le visage, principalement sur le front, les joues et le nez, accompagnées de boutons inflammatoires (papules et pustules). La peau atteinte de rosacée tend à être très sèche et sensible.

La peau qui souffre de rosacée est une peau très sensible et très réactive. Il faut éviter de frotter la peau, de la laver sous l'eau chaude. Des nettoyants doux sans rinçage, sans alcool et sans savon doivent être utilisés ainsi qu'une crème hydratante adaptée.

En outre, certains composés utilisés dans les compositions destinées à une application topique connue peuvent entraîner des effets secondaires qui peuvent en limiter l'utilisation et donc l'efficacité. Par exemple, certains actifs présentent l'inconvénient majeur d'induire de l'irritation pouvant entraîner une tolérance médiocre du produit. Cela peut ainsi créer de la part du patient un comportement de non observance du traitement et du mécontentement à l'égard dudit traitement.

Il existe donc un besoin de mettre au point de nouvelles formes galéniques palliant les inconvénients cités précédemment en termes de tolérance, d'efficacité et d'observance. Dans ce genre de pathologies à long

terme et pour lesquelles on traite les symptômes sans savoir éradiquer la maladie, il existe également un besoin de disposer de nouvelles formes galéniques permettant un meilleur contrôle de la dose dans lesquelles la brimonidine est soluble, stable, bien tolérée, efficace et agréable à appliquer.

5 La brimonidine est un agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques hautement sélectif. Elle a été utilisée en monothérapie ou en tant que thérapie adjuvante pour abaisser la pression intraoculaire (PIO) dans le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire (HTO) depuis son approbation en 1996. La brimonidine s'est également avérée être utile dans
10 le traitement de différents troubles cutanés, tels que l'acné rosacée, un érythème causé par l'acné rosacée, voir, par exemple, la demande US10/853 585, la demande US10/626 037 et la demande US12/193 098.

 La demande FR3041537 décrit une nouvelle composition pharmaceutique contenant de la brimonidine, destinée à une application
15 topique non rincée qui se présente sous la forme d'une mousse qui ne contient avantageusement pas de tensioactifs moussants, ainsi que son utilisation dans le traitement de la rosacée.

 Le produit MIRVASO™ commercialisé par la société GALDERMA™ est un médicament topique indiqué pour traiter les symptômes de l'érythème
20 facial associé à la rosacée chez l'adulte. MIRVASO doit être appliqué une fois par 24 heures, au moment qui convient le mieux pour le patient.

 La dose quotidienne maximale recommandée est de 1 g de gel au total, divisé en 5 petits pois. Chaque quantité de gel équivalente à un pois est destinée à être appliquée sur chacune des 5 zones du visage suivantes : front,
25 menton, nez et joues. La durée d'utilisation est fonction de la persistance de l'érythème facial.

 L'efficacité de MIRVASO dans le traitement de l'érythème facial modéré à sévère associé à la rosacée a été démontrée dans deux essais cliniques de même méthodologie randomisés, en aveugle, versus le véhicule
30 de MIRVASO.

Le gel MIRVASO présente une efficacité unanimement avérée. Cependant, il serait avantageux et utile d'augmenter l'efficacité de la Brimonidine Tartrate dans le traitement de la rosacée et de diminuer l'irritation provoquée par son application topique.

5 **Résumé de l'invention**

Un but de la présente invention est de proposer une composition pharmaceutique du type émulsion H/E comportant une proportion élevée de phase grasse, qui remédie aux inconvénients de l'art antérieur en n'incorporant que de très faibles quantités d'agent tensioactif.

10 Par proportion élevée de phase grasse dans une émulsion H/E, on entend, au sens de la présente invention, une proportion d'au moins 10 % en poids de phase grasse par rapport au poids total de l'émulsion.

Plus particulièrement, l'invention concerne le domaine des compositions pharmaceutiques adaptées à une administration par voie
15 topique. Elle concerne plus particulièrement une composition pharmaceutique sous forme d'émulsion comprenant comme principe actif de la brimonidine, ses sels ou ses dérivés, ainsi que son utilisation en tant que médicament, plus particulièrement dans la prévention et/ou le traitement des affections dermatologiques notamment humaines.

20 **Problème technique**

Considérant ce qui précède, un problème que se propose de résoudre la présente invention consiste à développer une composition pharmaceutique qui soit bien tolérée car non-irritante ou très faiblement irritante par rapport aux compositions de l'art antérieur. Par ailleurs, un
25 problème additionnel que se propose de résoudre la présente invention est d'améliorer la pénétration cutanée des compositions comprenant de la brimonidine par rapport aux compositions existantes, ainsi que d'améliorer la solubilisation de la brimonidine. Enfin, un problème additionnel que se propose de résoudre l'invention est de mettre au point des compositions
30 pharmaceutiques qui soient économiques, faciles et rapides à préparer.

Solution technique

La solution à ce problème posé a pour premier objet une composition pharmaceutique sous une forme adaptée à une administration par voie topique comprenant à titre de principe actif de la brimonidine, ses sels ou ses dérivés, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une émulsion

5 huile-dans-eau (H/E) comportant :

- une phase grasse représentant entre 10% et 60% en poids du poids total de la composition (p/p) ; et
- une phase aqueuse comprenant au moins 0,01% en poids du poids total de la composition (p/p) d'alcool polyvinylique hydrosoluble (PVA).

10

Elle a pour deuxième objet une composition pharmaceutique selon l'invention, pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention des affections dermatologiques, préférentiellement la rosacée.

L'invention a pour troisième objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention, comprenant les étapes suivantes de :

15

- préparation, à une température supérieure à 40°C, d'une première phase aqueuse comprenant de l'alcool polyvinylique hydrosoluble (PVA), la brimonidine, ses sels ou ses dérivés, et éventuellement un deuxième principe actif ;
- préparation d'une phase grasse comprenant une huile choisie dans le groupe des huiles minérales, des huiles végétales, des huiles de synthèse et éventuellement d'autres composés hydrophobes et éventuellement un deuxième principe actif ;
- ajout, à température ambiante, de la phase grasse sur la première phase aqueuse ou inversement ;
- récupération d'un produit intermédiaire ;
- préparation d'une phase aqueuse annexe comprenant de l'eau et éventuellement des composés hydrophiles et des gélifiants ;
- insertion du produit intermédiaire dans la phase aqueuse annexe ;
- et récupération de la composition pharmaceutique ainsi obtenue.

20

25

30

Enfin, l'invention a pour dernier objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention, comprenant les étapes suivantes de :

- 5 - solubilisation, à une température supérieure à 40°C, d'alcool polyvinylique hydrosoluble (PVA) dans une phase aqueuse comprenant la brimonidine, ses sels ou ses dérivés et éventuellement un deuxième principe actif ;
- refroidissement à température ambiante de ladite phase aqueuse ;
- 10 - préparation d'une phase grasse comprenant une huile choisie dans le groupe des huiles minérales, des huiles végétales, des huiles de synthèse et éventuellement d'autres composés hydrophobes et un deuxième principe actif ;
- ajout, à température ambiante, de la phase grasse sur la phase aqueuse ou inversement, avant ou après gélification de la phase
- 15 aqueuse ; et
- récupération de la composition pharmaceutique ainsi obtenue.

Avantages apportés

Le Demandeur a notamment pu développer une composition pharmaceutique sous une forme adaptée à une administration par voie

20 topique permettant d'augmenter significativement la pénétration cutanée de la brimonidine, ses sels ou ses dérivés. Par conséquent, la concentration du principe actif et du solvant associé peut être suffisamment diminuée pour limiter leurs effets secondaires et notamment l'irritation liée au principe actif.

En outre, la composition pharmaceutique développée par le

25 Demandeur est stable et bien tolérée.

De façon avantageuse, certaines compositions selon l'invention permettent une libération prolongée du principe actif. Ceci entraîne une durée d'action plus longue et un meilleur profil de tolérance.

Dans cette description, à moins qu'il ne soit spécifié autrement, il est

30 entendu que, lorsqu'un intervalle est donné, il inclut les bornes supérieure et inférieure dudit intervalle. De même, lors d'une référence à un composé, elle

inclut toute forme pharmaceutiquement acceptable et notamment les isomères, les sels, les solvates et les polymorphes. En particulier si un composé présente une activité optique, le composé référencé inclura le mélange racémique des différents isomères.

5 **Brève description des dessins**

L'invention et les avantages qui en découlent seront mieux compris à la lecture de la description et des modes de réalisation non limitatifs qui suivent, illustrés au regard des dessins annexés dans lesquels :

La Figure 1 représente les résultats de pénétration de différentes compositions comprenant l'actif Brimonidine Tartrate à travers des membranes d'épiderme humain (ng/cm²).

La Figure 2 représente les résultats de pénétration de différentes compositions comprenant l'actif Brimonidine Tartrate à travers des membranes d'épiderme humain (ng/cm²).

La Figure 3 représente les résultats de pénétration de différentes compositions comprenant l'actif Brimonidine Tartrate à travers des membranes d'épiderme humain (ng/cm²).

Description des modes de réalisation

L'invention concerne une nouvelle composition pharmaceutique sous forme d'une émulsion huile dans eau (H/E).

Une émulsion est le mélange de deux liquides non miscibles sous l'effet d'une agitation mécanique formant un système dispersé. Cette dispersion subsiste tant que dure l'agitation mais dès que cette dernière cesse, il y a coalescence des globules et les liquides se séparent.

La formulation d'une émulsion vise à apporter au mélange le ou les produits qui vont permettre ou faciliter la stabilisation du système. Ce ou ces produits sont donc essentiels à la formulation et à la conservation en termes de stabilité physico-chimique d'une émulsion ; ils sont appelés émulsifiants, surfactants, émulseurs, agents mouillants ou encore tensioactifs.

Les tensioactifs doivent être incorporés en une quantité relativement importante pouvant aller jusqu'à 20% en poids du poids total de l'émulsion pour obtenir une stabilité adéquate à la température et dans le temps.

Or les tensioactifs sont connus pour leur caractère irritant, ce qui limite
5 fortement leur utilisation dans les domaines pharmaceutiques et notamment dermatologiques.

De telles compositions sous forme d'émulsion n'apparaissent ainsi pas être, *prima facie*, adaptées au traitement de pathologies dermatologiques telles que notamment la rosacée.

10 En effet, des effets indésirables liés à l'utilisation de tensioactifs sont observés dans le cadre d'applications dermiques, en particulier des effets allergisants, des irritations cutanées (visage, corps, cuir chevelu), ces effets pouvant se révéler particulièrement gênants pour des peaux sèches et/ou sensibles.

15 Ce problème est d'autant plus important lorsque l'émulsion est très riche en huile puisqu'il est nécessaire d'augmenter de la même façon la proportion de tensioactif de façon à stabiliser la composition et éviter son déphasage.

La composition objet de l'invention comprend de la brimonidine, ses sels ou ses dérivés à une concentration avantageusement comprise entre
20 0,01% et 5% en poids du poids total de la composition (p/p).

Par sels ou sel(s) pharmaceutiquement acceptable(s), on entend les sels d'un composé d'intérêt qui sont sûrs et efficaces pour une utilisation topique chez des mammifères et qui possèdent une activité biologique souhaitée. Les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent des sels
25 de groupes acides ou basiques présents dans les composés spécifiés. Les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables comprennent, mais ne sont pas limités à, des sels de chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, phosphate acide, isonicotinate, acétate, lactate, salicylate, citrate, tartrate, pantothénate, bitartrate, ascorbate,
30 succinate, maléate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucaronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, méthanesulfonate,

éthanesulfonate, benzènesulfonate, ptoluènesulfonate et le pamoate (c'est-à-dire le 1,1'-méthylène-bis-(2-hydroxy-3-naphtoate)). Certains composés utilisés dans la présente invention peuvent former des sels pharmaceutiquement acceptables avec différents acides aminés. Des sels de base adaptés comprennent, mais ne sont pas limités à, des sels d'aluminium, calcium, lithium, magnésium, potassium, sodium, zinc, et diéthanolamine. Pour une revue sur les sels pharmaceutiquement acceptables, voir *BERGE ET AL.*, 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977). Dans le présent contexte, le terme « hydrate » désigne un composé d'intérêt, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci qui comprend en outre une quantité stoechiométrique ou non stoechiométrique d'eau liée à celui-ci par des forces intermoléculaires non covalentes.

De préférence, la brimonidine utilisée dans les compositions selon l'invention est le tartrate de brimonidine.

La concentration de brimonidine, ses sels ou ses dérivés dans la composition est préférentiellement comprise entre 0,01% et 1% en poids du poids total de la composition (p/p), préférentiellement entre 0,05% et 0,5% p/p.

Alternativement, la concentration de brimonidine, ses sels ou ses dérivés dans la composition est exactement de 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,06% ou 0,09% p/p, préférentiellement 0,33% ou 0,66% p/p.

Comme il ressort notamment des figures 1, 2 et 3, la pénétration cutanée de la brimonidine des compositions objet de l'invention est améliorée par rapport aux compositions témoins. Ainsi, il devient possible et envisageable de limiter la concentration en actif contenue dans la composition. Ceci présente l'avantage de diminuer l'irritation de la composition et d'en augmenter sa stabilité.

Avec une concentration en principe actif inférieure à 0,5%, ladite composition pharmaceutique diminue les risques de toxicité liés à son application topique.

La composition objet de l'invention se présente sous une forme topique notamment adaptée à son lieu d'administration (peau, cuir chevelu, cheveux, etc.), préférentiellement les lésions cutanées. La composition se présente sous forme d'une émulsion huile-dans-eau (H/E) comportant une
5 phase grasse et une phase aqueuse.

Selon l'invention, la phase grasse représente au moins 10% en poids du poids total de la composition (p/p). De préférence, phase grasse représentant entre 10% et 60% en poids du poids total de la composition (p/p). De préférence encore, la phase grasse représente entre 15% et 50% en poids du
10 poids total de la composition (p/p). En effet, pour une telle gamme de proportion de phase grasse, on observe un bon compromis entre une émulsion stable contenant suffisamment de phase grasse pour une application en dermatologie (notamment pour les peaux sèches) et une bonne tolérance tissulaire.

15 Plus préférentiellement encore, la phase grasse représente entre 20% et 30% p/p.

De préférence, la phase grasse est exempte de tensioactif.

En effet, la faible quantité de tensioactif présent dans la phase aqueuse suffit à assurer la stabilité de l'émulsion et la composition ainsi
20 obtenue est bien tolérée et non irritante. L'ajout d'un tensioactif supplémentaire dans la phase grasse est optionnelle mais n'apporte a priori rien en termes d'amélioration de la stabilité de l'émulsion.

Avantageusement, la phase grasse représente au plus 60% en poids du poids total de la composition. En effet, au-dessus de cette valeur, il y a un
25 risque de déphasage de l'émulsion pouvant intervenir quelques jours après la fabrication de l'émulsion, ce risque augmentant, pour une proportion donnée de tensioactifs, lorsque la proportion de phase grasse augmente au-delà de 60% en poids par rapport au poids total de l'émulsion.

De préférence encore, la phase grasse représente environ 15% à 50%
30 en poids du poids total du véhicule.

La phase grasse de la composition selon l'invention peut contenir une ou plusieurs huiles choisies parmi les huiles végétales, les huiles minérales, les huiles siliconées, les huiles de synthèse et les huiles fluorées.

A titre d'huile de synthèse utilisable selon la présente invention, on peut
5 notamment citer :

- PRISORINE™ 3505 LQ (acide isostearique) ;
- SCHERCEMOL™ DIA ESTER (Diisopropyl adipate) ;
- CRODAMOL™ IPIS (Isopropyl isostearate) ;
- CRODAMOL™ IPM (Isopropyl myristate) ;
- 10 • SCHERCEMOL™ 1688 (Cetearyl ethyl hexanoate) ;
- CERAPHYL™ 41 (C12-15 Alkyl lactate) ;
- CERAPHYL™ 31 (Lauryl lactate) ;
- CRODAMOL™ ML (Myristyl lactate) ;
- KOLLICREAM™ DO (Decyl oleate) ;
- 15 • CRODAMOL™ OO (oleyl oleate) ;
- LIPO™ PGO-3 (polyglyceryl-3 oleate) ;
- ARLAMOL™ PS11E-LQ (PPG-11 Stearyl ether);
- SILKLFLO™ 366 (polyisodecene hydrogéné) ;
- MARCOL™ 52 (huile minérale) ;
- 20 • MARCOL™ 82 (huile minérale) ;
- PRIMOL™ 352 (huile minérale) ;
- PARLEAM™ (polyisobutene hydrogéné) ;
- SQUALANET™ PE (Squalane) ;
- et préférentiellement CRODAMOL IPP (palmitate d'isopropyl), le
- 25 CRODAMOL DA-LQ (diisopropyl adipate), l'ARLAMOL PS 15 E (PPG-15 stearyl ether), la PRISORINE 3515-LQ (Isostearyl alcohol), le CRODAMOL AB-LQ (C12-15 alkyl benzoate, le CRODAMOL EO-LQ (Ethyl oleate)

5 vendu par la société CRODA, le LABRAFIL M1944 CS (Apricot kernel oil PEG-6 esters), le CAPRYOL 90 (propylene glycol monocaprylate) vendu par la société GATTEFOSSE, le KOLLICREAM OD (octyl dodecanol), le KOLLICREAM OA (oleyl alcohol), le KOLLICREAM 3C (Cocoyl caprylocaprate) vendu par la société BASF, l'ISOLAN GO 33 (polyglyceryl-3 oleate) vendu par la société EVONIK, le MIGLYOL 812 N (caprylic/capric triglyceride) vendu par la société CREMER OLEO.

10 Comme huiles végétales utilisables selon l'invention, on peut citer les huiles de jojoba, avocat, sésame, tournesol, maïs, soja, carthame, pépins de raisin, olive, amande douce, ricin, moringa, coco, palme, bourrache, colza, germe de blé, lin, onagre, argan, calendula et coton, et préférentiellement l'HUILE DE TOURNESOL RAFFINE ET WINTERISEE (*helianthus annuus* (sunflower seed oil) vendue par la société OLVEA et l'HUILE D'AMANDE DOUCE RAFFINEE (*prunus amygdalus dulcis* (sweet almond) oil).

15 Comme huiles minérales utilisables selon l'invention, on peut citer les huiles de paraffine, et de préférence les huiles de paraffine liquide comme le PRIMOL 352 (mineral oil), le MARCOL 52 (mineral oil) vendues par la société EXXON MOBIL.

20 Un taux de phase grasse important est particulièrement intéressant pour les compositions dermatologiques destinées au soin des peaux sèches.

25 La phase aqueuse de l'émulsion huile dans eau (H/E) selon l'invention comprend au moins 0,01% en poids du poids total de la composition (p/p) d'un tensioactif hydrosoluble qui est un alcool polyvinylique (PVA) hydrosoluble, et de manière préférée un alcool polyvinylique partiellement hydrolysé.

30 Le PVA est connu pour ses fonctions d'agent filmogène ou de contrôle de la viscosité bien qu'il soit peu utilisé en cosmétique et dans le domaine pharmaceutique. C'est également un émulsifiant, ayant la capacité d'abaisser la tension superficielle de l'eau et peut donc être utilisé comme stabilisateur d'émulsion huile-eau.

De préférence, la phase aqueuse comprend entre 0,05% et 0,5% en poids du poids total de la composition (p/p) d'alcool polyvinylique hydrosoluble (PVA).

Plus préférentiellement encore, la concentration en PVA dans la
5 composition est comprise entre 0,2% et 0,4% p/p, préférentiellement 0,2%, 0,225%, 0,25%, 0,275%, 0,325%, 0,35%, 0,375% et 0,4% p/p.

La composition selon l'invention peut en outre comprendre un ou plusieurs additifs compatibles, qui ne modifient pas les caractéristiques propres aux émulsions. A titre d'additifs compatibles avec un usage
10 cosmétique et/ou dermatologique, on peut citer par exemple les agents gélifiants tel que le PEMULEN TR-1 (acrylate/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer), le PEMULEN TR-2 (acrylate/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer), le CARBOPOL 980 NF (carbomer) vendu par la société LUBRIZOL, le SIMULGEL 600 PHA (acrylamide/sodiumacryloyldimethyltaurate
15 copolymer/isoheptadecane/ polysorbate 80) vendu par la société SEPPIC, le SATIAXANE UCX 911 (xanthan gum), le SATIAGILNE US 171 E (alginate) vendu par la société CARGILL, le KLUCEL MF (hydroxypropyl cellulose), le BENECEL K 100 M (methylhydroxypropyl cellulose), le NATROSOL 250 HHX (hydroxyethylcellulose) vendu par la société ASHLAND, le ROQUETTE BEAUTY
20 ST 30(aluminium starch) vendu par la société ROQUETTE, le VIVAPUR MCG (microcristalline cellulose) vendu par la société JRS, le NASHA POWDER COSMTICS vendu par la société Q-MED.

A titre d'additifs compatibles avec un usage cosmétique et/ou dermatologique, on peut encore citer par exemple les agents conservateurs
25 tels que le METHYL PARAHYDROXYBENZOATE (4-hydroxybenzoate de methyl) et le PROPYL PARAHYDROXYBENZOATE (propyl paraben) vendu par la société SHARON, le PHENOXYETOL (phenoxyethanol) vendu par la société CLARIANT, les antioxydants, les isotonisants, les agents chélatants, les tampons, les polymères, les charges, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les filtres
30 hydrophiles, des composés hydrophiles tels que les alcools, les absorbeurs d'odeur, les humectants, et les émollients.

Bien entendu, l'homme de l'art veillera à choisir le ou les éventuels adjuvants à ajouter aux compositions selon l'invention, ainsi que leur concentration, de manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement aux compositions conformes à l'invention ne soient pas, ou
5 substantiellement pas altérées par l'addition envisagée.

En particulier, ces adjuvants ne devront pas nuire aux propriétés de la composition selon l'invention, c'est-à-dire une bonne tolérance et l'absence d'irritabilité de la peau.

Selon un mode avantageux de réalisation de l'invention, la
10 composition comprend en outre un second principe actif qui est préférentiellement choisi parmi les antibiotiques, les agents antibactériens, les antiviraux, les antiparasitaires, les antifongiques, les anesthésiques, les analgésiques, les antalgiques, les agents antiallergiques, les anti acnéiques, les antimitotiques, les antiprurigineux, les antihistaminiques, les
15 immunosuppresseurs, les corticostéroïdes, les kératolytiques, les anti-angiogéniques, les anti-inflammatoires dont les inhibiteurs de la phosphodiesterase 4, les anti-cancéreux, les anti-néoplasiques, les extraits naturels, les dérivés anthracéniques, les psoralènes, les anti prolifératifs (analogues de la vitamine D, ...), les anti-alopéciques (des analogues de la
20 prostaglandine), les anti-herpétiques, les photosensibilisants, les dépigmentants, les hormones, les rétinoïdes, les vasoconstricteurs et/ou un mélange de ceux-ci.

A titre d'exemple non limitatif d'ingrédient pharmaceutiquement actif utilisable selon l'invention, on peut citer comprend un deuxième principe actif
25 choisi parmi l'acétaminophène, l'acide acétylsalicylique, l'acitrétine, l'acide azélaïque, l'acyclovir, l'adapalène, l'alclometasone, l'alpha-tocophérol, l'amcinonide, l'amorolfine, l'amphotéricine B, la tétracycline, le peroxyde de benzoyle, la bétaméthasone, le calcipotriol, le calcitriol, le ciclopirox, la clindamycine, le crisaborole, le clobetasol, le crotamiton, la cyproheptadine,
30 la dapsons, le desonide, le diclofénac, le diflucortolone, le difluprednate, le dioxanthranol, l'econazole, l'efinaconazole, l'érythromycine, l'estradiol, l'étrétinate, l'acétonide de fluocinolone, le fluticasone, l'acide fusidique, la

mometasone, l'acide glycolique, l'acide glycyrrhétinique, l'halobetasol, l'hydrocortisone, l'hydroquinone, l'ibuprofène, l'imiquimod, l'isotrétinoïne, l'ivermectine, le kétoconazole, l'acide kojique, l'acide lactique, la lidocaïne, l'acide malique, le mequinol, le méthoxsalène, le métronidazole, le miconazole, le minoxidil, l'octopirox, l'oxymetazoline, la pilocaine, la pyridoxine, la progestérone, le rétinol, le pimecrolimus, le resiquimod, le rucinol, le tacrolimus, le tazarotène, la terbinafine, la tétracaïne, la thenaldine, le travopost, la trétinoïne, la trimeprazine, le trifarotène, le pyrithione de zinc, ainsi que les sels ou dérivés de ces principes actifs, pris seul ou en mélange, 10 préférentiellement le métronidazole ou l'ivermectine.

Comme il ressort de la figure 1, le Demandeur a pu mettre en évidence que certains solvants permettaient d'obtenir des compositions particulièrement avantageuses.

Parmi les solvants testés et préférés, on peut citer l'HEXYLENE GLYCOL USP/NF (hexylene glycol) vendu par la société PHARMACO-AAPER, le 15 PROPANEDIOL-1,2 (propylene glycol) vendu par la société MERCK, la GLYCERINE 4810 VEGETALE (glycerol) vendu par la société OLEON le KOLLISOLV PEG 400 (polyethylene glycol) vendu par la société BASF ou encore le TRANSCUTOL HP (ethoxydiglycol) vendu par la société GATTEFOSSE, 20 l'ETHANOL 96% VOL PH.EUR. (alcohol) vendu par la société CARGILL, le SR ARLASOLV DMI (dimethyl isosorbide) vendu par la société CRODA, le PROCIPIENT DMSO (dimethyl sulfoxide) vendu par la société GAYLORD CHEMICAL COMPANY. Plus préférentiellement, le solvant utilisé est l'hexylène glycol.

25 Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique selon l'invention peut contenir d'autres ingrédients supplémentaires comme un adjuvant, un anti-oxydant, un agent chélateur, un tensio-actif, un agent moussant, un agent mouillant, un agent émulsifiant, un viscosifiant, un agent tampon ou un conservateur.

30 Selon un autre mode réalisation avantageux, la composition pharmaceutique selon l'invention peut contenir un agent améliorant de la perméation ou de la pénétration.

Par agent améliorant de la perméation ou la pénétration, on entend un composé permettant d'améliorer significativement la pénétration cutanée de l'ingrédient actif selon l'invention.

5 A titre d'exemple illustratif d'agent améliorateur de la perméation ou pénétration on peut citer l'acide oléique, l'alcool oléique, l'éthoxydiglycol, le laurocapram, l'acide alkanecarboxylique, le diméthylsulfoxyde ou les lipides polaires ou le N-méthyl-2-pyrrolidone.

Selon un mode de réalisation avantageux, la composition pharmaceutique selon l'invention peut contenir un agent hydrotropique
10 désorganisant la structure du *stratum corneum* et permettant ainsi d'augmenter davantage la pénétration à travers la couche superficielle de la peau.

A titre d'exemple illustratif d'agent hydrotropique on peut citer le xylène sulfonate de sodium l'alcool isopropylique, et préférentiellement le
15 propylène glycol.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique selon l'invention, pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention des affections dermatologiques.

Plus particulièrement, la composition pharmaceutique objet de
20 l'invention est adaptée à une utilisation dans la prévention et/ou le traitement des affections dermatologiques notamment humaines, telles que définies ci-après :

- 1) les lésions non cancéreuses comme la prolifération anormale de
25 kératinocyte dans l'épiderme, les kératoses séborrhéiques, les infections au virus du papillome humain incluant la néoplasie vulvaire intraépithéliale, la néoplasie vaginale intraépithéliale, les verrues communes, le molluscum contagiosum ou les infections par le virus de l'herpès.
- 2) les lésions pré-cancéreuses comme la kératose actinique, les lésions
30 mélanocytaires jonctionnelles atypiques, l'hyperplasie mélanocytaire

atypique, l'hyperplasie mélanocytaire intraépidermiques atypique ou la prolifération mélanocytaire intraépidermique atypique.

- 5 3) les lésions cancéreuses comme le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde, la mélanose de Dubreuilh, le mélanome in situ, le mélanome, la maladie de Bowen, le carcinome épidermoïde in situ, la kératose arsenicale, la kératose par rayonnement, la kétatose PUVA, la papulose Bowenoïde, le carcinome sébacé, le porocarcinome, la maladie de Paget extramammaire, le carcinome à cellules de Merkel, le sarcome de Kaposi ou le lymphome cutané à
- 10 cellules T.

De préférence, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique telle que décrite ci-dessus, pour son utilisation pour la prévention et/ou le traitement des pathologies répondant à la brimonidine telles que la rosacée.

- 15 L'invention a encore pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention, comprenant les étapes suivantes de :

- 20 - préparation, à une température supérieure à 40°C, d'une première phase aqueuse comprenant de l'alcool polyvinylique hydrosoluble (PVA), la brimonidine, ses sels ou ses dérivés, et éventuellement un deuxième principe actif ;
- préparation d'une phase grasse comprenant une huile choisie dans le groupe des huiles minérales, des huiles végétales, des huiles siliconées, des huiles de synthèse et des huiles fluorées et éventuellement d'autres
- 25 composés hydrophobes et éventuellement un deuxième principe actif ;
- ajout, à température ambiante, de la phase grasse sur la première phase aqueuse ou inversement ;
- récupération d'un produit intermédiaire ;
- 30 - préparation d'une phase aqueuse annexe comprenant de l'eau et éventuellement des composés hydrophiles et des gélifiants ;
- insertion du produit intermédiaire dans la phase aqueuse annexe ;

- et récupération de la composition pharmaceutique ainsi obtenue.

Enfin, l'invention a pour dernier objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention, comprenant les étapes suivantes de :

- 5 - solubilisation, à une température supérieure à 40°C, d'alcool polyvinylique hydrosoluble (PVA) dans une phase aqueuse comprenant la brimonidine, ses sels ou ses dérivés et éventuellement un deuxième principe actif ;
- refroidissement à température ambiante de ladite phase aqueuse ;
- 10 - préparation d'une phase grasse comprenant une huile choisie dans le groupe des huiles minérales, des huiles végétales, des huiles siliconées, des huiles de synthèse et des huiles fluorées et éventuellement d'autres composés hydrophobes et un deuxième principe actif ;
- ajout, à température ambiante, de la phase grasse sur la phase
- 15 aqueuse ou inversement, avant ou après gélification de la phase aqueuse ; et
- récupération de la composition pharmaceutique ainsi obtenue.

Exemples

La présente invention va maintenant être illustrée au moyen des
20 exemples suivants :

Exemple 1 : Evaluation du profil de libération du principe actif Brimonidine Tartrate contenu dans des compositions selon l'invention.

Le Demandeur a mis au point les formules A à K selon l'invention, dont les composants sont détaillés aux tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous.

25 Tableau 1 : Formules A, B, C et D selon l'invention :

Composition % p/p (w/w)	Formule A	Formule B	Formule C	Formule D
PVA (Alcool polyvinylique 40-88)	0,375	0,375	0,375	0,375
Eau	12,5	12,5	12,5	12,5
Miglyol 812 N (C8 / C10 Triglyceride)	25	25	25	25

Brimonidine Tartrate	0,5	0,5	0,5	0,5
EDTA	0,2	-	-	-
Methylparabène	-	0,1	0,1	0,1
Eau	QS	QS	QS	QS
Phenyethyl Alcool	0,5	-	-	-
Phenoxyethanol	-	0,4	0,4	0,4
Solution soude 10%	3,06	1,246	0,404	1,025
Hexylène Glycol	10	-	-	-
Propylène Glycol	-	5,5	-	5,5
Glycérine	-	5,5	-	5,5
Xanthane	0,25	0,25	-	-
Natrosol HHX (hydroxyethyl-cellulose)	-	-	-	0,5
Carbopol 980 (ethyl acetate and cyclohexane)	0,7	0,5	-	0,5
Nasha (Non-animal stabilized hyaluronic acid)	-	-	1	-
Aspect macroscopique	Gel crème lisse, brillant, légèrement jaune.	Crème lisse blanche brillante	Lait blanc non lisse brillant	Crème blanche homogène
Aspect microscopique	Dispersion homogène	Dispersion serrée globules < 12µ	Tapis irrégulier, morceaux de gel de Nasha	Dispersion fine homogène
pH	6,17	5,17	5,28	5,25
Viscosity Brookfield DVII+Pro	RV29 – 1rpm-5 min: 325e3cP (32.5%)	RV05 – 2rpm-5 min: 85200cP (42.7%)	LV63 – 4rpm – 5min: 18776 cP (62.6%)	LV63 – 4 rpm-5 min: 18356 cP (61.2 %)

Tableau 2 : Formules E, F, G et H selon l'invention :

Composition % p/p (w/w)	Formule E	Formule F	Formule G	Formule H
PVA (Alcool polyvinylique 40-88)	0,375	0,375	0,375	0,375
Eau	12,5	12,5	12,5	12,5
Miglyol 812 N (C8 / C10 Triglyceride)	25	25	25	25
Brimonidine Tartrate	0,5	0,5	0,5	0,5
EDTA	-	-	-	-
Methylparabène	0,1	0,1	0,1	0,1
Eau	QS	QS	QS	QS
Phenoxyethanol	0,4	0,4	0,4	0,4

Solution soude 10%	1,34	1,01	0,31	1,428
Propylène Glycol	5,5	-	5,5	2,75
Glycérine	5,5	2,75	5,5	2,75
PEG 400 (polyethylene glycol 400)	10	5	-	5
Transcutol HP (Ethoxydiglycol)	-	2,75	-	-
Xanthane	0,25	0,25	0,4	0,25
Carbopol 980 (ethyl acetate and cyclohexane)	0,5	0,5	-	0,5
Aspect macroscopique	Gel crème légèrement jaune	Gel crème	Lait beige	Crème lisse brillante
Aspect microscopique	conforme	conforme	dispersion globules<10 μ) – aspect hétérogène qq réfringences	dispersion cf <10 μ
pH	5,45	5,40	5,46	5,46
Viscosity Brookfield DVII+Pro	RV05 –10 rpm-5 min: 21280 cP (53.2%)	RV05 –10 rpm-5 min: 17960 cP (44.9 %)	LV63 –50rpm-5 min: 1413cP (58%)	RV05 –10rpm-5 min: 24600cP (61.5 %)

Tableau 3 : Formules I, J et K selon l'invention :

Composition % p/p (w/w)	Formule I	Formule J	Formule K
PVA (Alcool polyvinylique 40-88)	0,375	0,375	0,375
Eau	12,5	12,5	12,5
Miglyol 812 N (C8 / C10 Triglyceride)	25	25	25
Brimonidine Tartrate	0,5	0,5	0,1
EDTA	-	-	0,2
Methylparabène	0,1	-	-
Eau	QS	QS	QS
Phenyethyl Alcool	-	0,5	0,5
Phenoxyethanol	0,4	-	-
Solution soude 10%	0,5	1,025	0,89
Hexylène Glycol	-	7	7
Propylène Glycol	-	-	-
Glycérine	-	-	-
PEG 400 (polyethylene glycol 400)	5	-	-
Transcutol HP (Ethoxydiglycol)	-	-	-
Xanthane	0,25	0,4	0,25

Natrosol HHX (hydroxyethyl-cellulose)	-	-	-
Carbopol 980 (ethyl acetate and cyclohexane)	0,5	-	0,5
Veegum K (Magnesium Aluminum Silicate)		1	-
Nasha (Non-animal stabilized hyaluronic acid)	1	-	-
Aspect macroscopique	crème blanche fluide, brillante	lait fluide beige lisse	crème lisse brillante blanche
Aspect microscopique	dispersion cf (population majoritaire <5µ et qq globules max <20µ)	Dispersion conforme <20µm + amas de Veegum + particules réfringentes	dispersion de globules pas très serrés >30µ
pH	5,48	5,46	5,21
Viscosity Brookfield DVII+Pro	RV05 –10rpm-5 min: 24200cP (60 %)	LV63 –50rpm-5 min : 1109 cps (46,3%)	RV05 –5rpm-5 min : 50400 cps (63.1%)

Etudes supportives Ex-vivo :

Deux études de libération pénétration cinétique ont été menées pour comparer le profil de libération de l'actif dans les différentes bases avec les différents additifs seul ou en association.

Les formules sont évaluées en comparaison du gel de référence MIRVASO™ et d'un gel contenant une concentration plus faible de Brimonidine tartrate (0.1%).

Les études n°1 et 2 utilisent un modèle spécifique d'IVSP basé sur l'épiderme séparé par la chaleur (HSE).

Les résultats de la première étude sont repris aux figures 1 et 2.

Les figures 1 et 2 représentent les résultats de pénétration de l'actif Brimonidine Tartrate à travers des membranes d'épiderme humain (ng/cm²) pour les formules A, C, D, E et F.

De manière surprenante, les profils de libération des émulsions ont été modifiés par rapport à la référence MIRVASO Gel formulation 0,33% Gel.

La formule A contenant de l'Hexylène glycol libère beaucoup plus que la formule de référence.

Les autres formulations C, D, E et F testées présentent des profils similaires à la référence avec une légère augmentation pour la formule
5 contenant de l'acide hyaluronique réticulé.

La figure 3 représente les résultats de pénétration de l'actif Brimonidine Tartrate à travers des membranes d'épiderme humain (ng/cm²) pour les formules B, G, H, I et K.

L'émulsion de PVA de référence, formule B, représente un profil de
10 libération similaire à celle du gel « low dose », Gel à 0,12% Brimonidine.

L'ajout de solvants tels que PEG400, ou propylene glycol + glycérine + PEG 400 permet d'améliorer le profil de libération.

La diminution de la concentration de l'actif combiné à l'ajout de 7% d'Hexylène glycol permet de légèrement augmenter la pénétration sans
15 modifier le profil.

Ainsi, les présents essais démontrent qu'on observe un effet positif des solvants sur la base PVA.

Exemple 2 : Optimisation du procédé de préparation de la composition selon l'invention

20 La composition de la formule placebo (sans actif) est reprise dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 :

PHASES	CONSENSUS NAME	FONCTION	%W/W
Premix	Polyvinyl alcool 40-88	Film forming	0,375
	Eau purifiée	Vehicle	12,500
	Triglycerides medium-chain	Emollient	25,000
	Phenoxyethanol	Preservative	0,400
Phase aqueuse	Methylparabene	Preservative	0,100
	Propylene glycol	Humectant	5,000
	Eau purifiée	Vehicle	QS
	Gomme Xanthane	Gelling agent	0,200
	Carbopol 980 NF	Gelling agent	0,150
	NaOH	pH adjuster	QSpH 5,5

i. Procédé classique de préparation d'une composition selon l'invention.

Le procédé classique de fabrication reprend les étapes suivantes :

- une première phase aqueuse est réalisée contenant de l'alcool polyvinylique partiellement hydrolysé solubilisé dans de l'eau à 85°C ;
- une phase grasse est réalisée en parallèle contenant l'huile et les composés hydrophobes ;
- la phase grasse est ensuite insérée à TA (température ambiante) dans la première phase aqueuse sous Ultra-Turrax pendant 90s avec augmentation de la vitesse d'une unité toutes les 15sec. Le produit intermédiaire résultant est appelé pré-mix ;
- une phase aqueuse annexe est préparée contenant l'eau restante, les composés hydrophiles et les gélifiants ;
- le pré-mix est alors inséré lentement dans cette phase aqueuse annexe et le pH est ajusté.

Ce procédé, facilement réalisable au laboratoire, préconise la mise en œuvre de ratios décrit ainsi :

- $0,33 \leq (\text{Eau} + \text{PVA}) / \text{phase huileuse} < 1$
- $0,007 < \% \text{PVA} / \% \text{huile} < 0,02$
- Phase aqueuse $\geq$ phase huileuse
- $0,1 < \% \text{TA} < 0,5$
- $10 < \% \text{huile} < 60$

La caractérisation de la formule est reprise dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 :

	T0	T3M TA/40/4°C
Aspect macroscopique	Crème fluide, blanche, brillante, lisse et homogène	conforme

Aspect microscopique	dispersion homogène et serrée (<20 µm)	conforme
pH	5.52	5.61-5.46-5.57
Viscosité	RV- 21 - 5 rpm -1 min 7900 cP (79%)	8170 cP (81.8%) 6360 cP (63.5%) 7720 cP (77.2%)

La contrainte industrielle réside dans la quantité initiale mise en œuvre pour la fabrication de la pré-émulsion. Elle est insuffisante (12,875%) pour être réalisée dans la cuve principale de fabrication. Les systèmes d'agitation des cuves annexes ne sont pas assez puissants pour suffisamment cisailer le prémix.

La préparation d'une pré-émulsion vivement cisailée représente une forte contrainte industrielle. Le procédé classique étant difficilement transposable, un nouveau procédé de fabrication a été mis au point.

ii. Procédé amélioré de préparation d'une composition selon l'invention.

L'idée est de s'affranchir de l'étape intermédiaire de pré-émulsion et de n'employer qu'une seule phase pour faciliter la production industrielle.

L'alcool polyvinylique est solubilisé à 85°C sous agitation, dans la quantité totale d'eau de la formule. Puis refroidi à température ambiante.

La phase grasse est ensuite ajoutée pour procéder à l'émulsification, avant ou après la gélification de la phase aqueuse.

Le pH est ajusté en fin de fabrication.

Les procédés ont été évalués à différentes échelles :

- 400g au Rotor Stator
- 1,5kg au Magic Plant
- 7 kg au Becomix

La caractérisation et la stabilité de la formule obtenue selon ce procédé amélioré est reprise dans le tableau 6 ci-dessous :

Tableau 6 :

Rotor Stator	T0	T3M TA/40/4°C
Aspect macroscopique	Crème fluide, blanche, brillante, lisse et homogène	conforme
Aspect microscopique	dispersion homogène et serrée (<25 µm)	conforme
pH	5,47	5,43-5,35-5,48
Viscosité	RV- 21 - 5 rpm -1 min 9240 cP (95%)	8190 cP (82,2%) 7240 cP (72,2%) 8360 cP (83,6%)
Magic Plant	T0	T3M TA/40/4°C
Aspect macroscopique	Crème fluide, blanche, brillante, lisse et homogène	conforme
Aspect microscopique	dispersion homogène et serrée (<10 µm)	conforme
pH	5,34	5,36-5,37-5,42
Viscosité	RV- 21 - 3 rpm -1 min 12767 cP (76,4%)	12050 cP (72,3%) 11417 cP (68,5%) 12917 cP (77,5%)
Becomix	T0	T3M TA/40/4°C
Aspect macroscopique	Crème fluide, blanche, brillante, lisse et homogène	conforme
Aspect microscopique	dispersion homogène et serrée (<20 µm)	conforme
pH	5,39	5,56-5,50-5,50
Viscosité	RV- 21 - 3 rpm -1 min 11667 cP (70%)	12763 cP (76,4%) 10883 cP (65,4%) 13017 cP (78,1%)

Selon le type d'équipement utilisé, on notera une différence d'aspect microscopique (taille de globules plus ou moins importante) et de viscosité.

- 5 Ces différences ne sont pas critiques et n'influent pas sur la stabilité du produit.

Conclusion

La proposition d'amélioration du procédé de fabrication de la composition selon l'invention permet une transposition à l'échelle industrielle.

- 10 Il est important de maintenir un cisaillement important lors de l'étape d'émulsification.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique sous une forme adaptée à une administration par voie topique comprenant à titre de principe actif de la brimonidine, ses sels ou ses dérivés, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une émulsion huile-dans-eau (H/E) comportant :

- 5 - une phase grasse représentant entre 10% et 60% en poids du poids total de la composition (p/p) ; et
- une phase aqueuse comprenant au moins 0,01% en poids du poids total de la composition (p/p) d'alcool polyvinylique hydrosoluble (PVA).

10

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif utilisé est le tartrate de brimonidine.

3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la concentration du principe actif utilisé est comprise entre 0,01% et 1%, en poids du poids total de la composition, préférentiellement entre 0,05% et 0,5%.

4. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend un deuxième principe actif choisi parmi l'acétaminophène, l'acide acétylsalicylique, l'acitrétine, l'acide azélaïque, l'acyclovir, l'adapalène, l'alclometasone, l'alpha-tocophérol, l'amcinonide, l'amorolfine, l'amphotéricine B, la tétracycline, le peroxyde de benzoyle, la bétaméthasone, le calcipotriol, le calcitriol, le ciclopirox, la clindamycine, le crisaborole, le clobetasol, le crotamiton, la cyproheptadine, la dapsone, le desonide, le diclofénac, le diflucortolone, le difluprednate, le dioxyanthranol, l'econazole, l'efinaconazole, l'érythromycine, l'estradiol, l'étrétinate, l'acétonide de fluocinolone, le fluticasone, l'acide fusidique, la mometasone, l'acide glycolique, l'acide glycyrrhétinique, l'halobetasol, l'hydrocortisone, l'hydroquinone, l'ibuprofène, l'imiquimod, l'isotrétinoïne, l'ivermectine, le kétoconazole, l'acide kojique, l'acide lactique, la lidocaïne, l'acide malique,

le mequinol, le méthoxsalène, le métronidazole, le miconazole, le minoxidil, l'octopirox, l'oxymetazoline, la pilocaine, la pyridoxine, la progestérone, le rétinol, le pimecrolimus, le resiquimod, le rucinol, le tacrolimus, le tazarotène, la terbinafine, la tétracaïne, la thenaldine, le travopost, la trétinoïne, la
5 trimeprazine, le trifarotène, le pyrithione de zinc, ainsi que les sels ou dérivés de ces principes actifs, pris seul ou en mélange, préférentiellement le métronidazole ou l'ivermectine.

5. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée
10 en ce que la phase grasse représente entre 15% et 50% en poids du poids total de la composition, préférentiellement entre 20% et 30%.

6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la phase grasse comprend au moins une huile choisie dans le
15 groupe des huiles minérales, des huiles végétales, des huiles siliconées, des huiles de synthèse et des huiles fluorées.

7. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la phase aqueuse comprend entre 0,05% et 0,5% en poids du poids
20 total de la composition d'alcool polyvinylique hydrosoluble (PVA).

8. Composition selon l'une des revendications précédentes, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement des affections dermatologiques notamment humaines, préférentiellement la rosacée.
25

9. Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, comprenant les étapes suivantes de :

- préparation, à une température supérieure à 40°C, d'une première phase aqueuse comprenant de l'alcool polyvinylique hydrosoluble (PVA), la brimonidine, ses sels ou ses dérivés, et éventuellement un
30 deuxième principe actif ;
- préparation d'une phase grasse comprenant une huile choisie dans le groupe des huiles minérales, des huiles végétales, des huiles de

synthèse et éventuellement d'autres composés hydrophobes et éventuellement un deuxième principe actif ;

- ajout, à température ambiante, de la phase grasse sur la première phase aqueuse ou inversement ;

5 - récupération d'un produit intermédiaire ;

- préparation d'une phase aqueuse annexe comprenant de l'eau et éventuellement des composés hydrophiles et des gélifiants ;

- insertion du produit intermédiaire dans la phase aqueuse annexe ;

- et récupération de la composition pharmaceutique ainsi obtenue.

10

10. Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, comprenant les étapes suivantes de :

- solubilisation, à une température supérieure à 40°C, d'alcool polyvinylique hydrosoluble (PVA) dans une phase aqueuse comprenant la brimonidine, ses sels ou ses dérivés et éventuellement un deuxième principe actif ;

15

- refroidissement à température ambiante de ladite phase aqueuse ;

- préparation d'une phase grasse comprenant une huile choisie dans le groupe des huiles minérales, des huiles végétales, des huiles de synthèse et éventuellement d'autres composés hydrophobes et un deuxième principe actif ;

20

- ajout, à température ambiante, de la phase grasse sur la phase aqueuse ou inversement, avant ou après gélification de la phase aqueuse ; et

25

- récupération de la composition pharmaceutique ainsi obtenue.

1/2

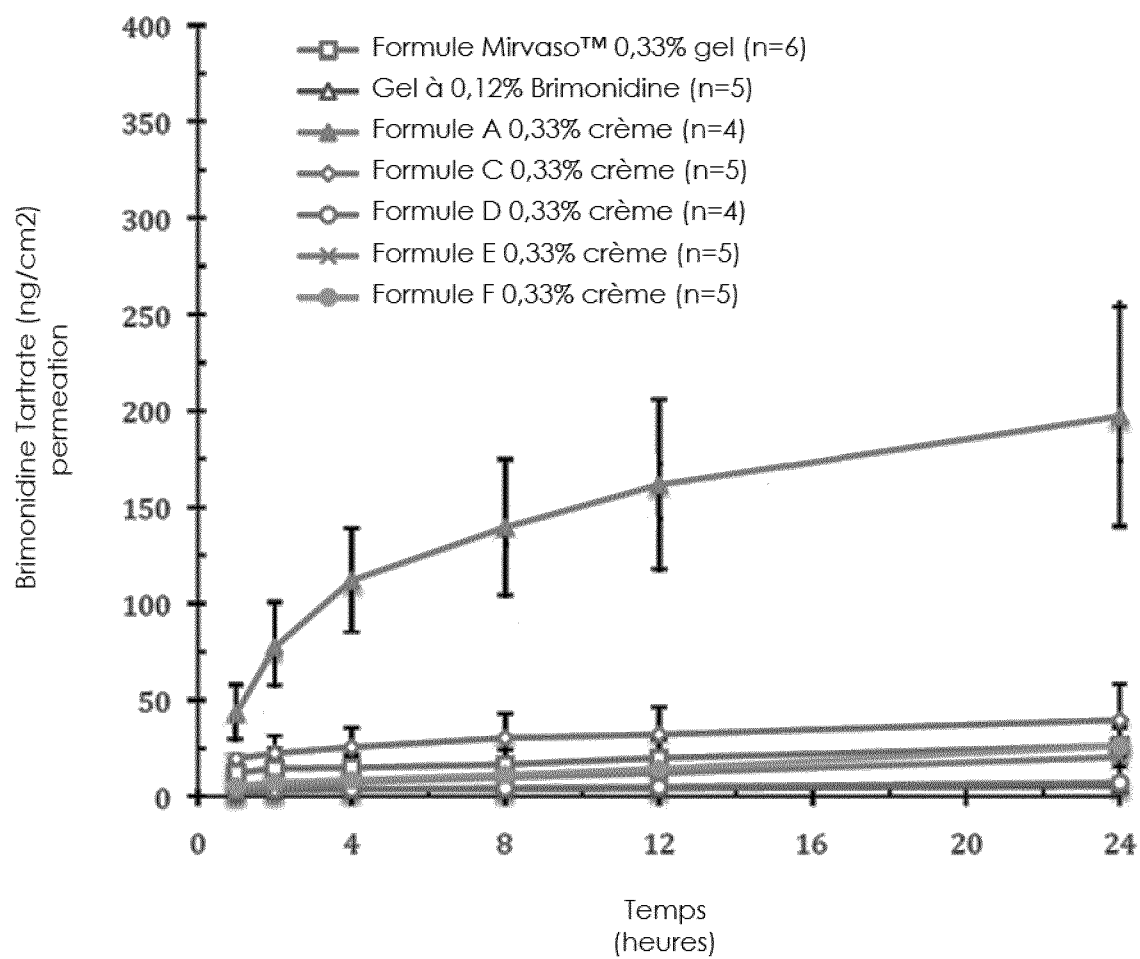


Fig. 1

2/2

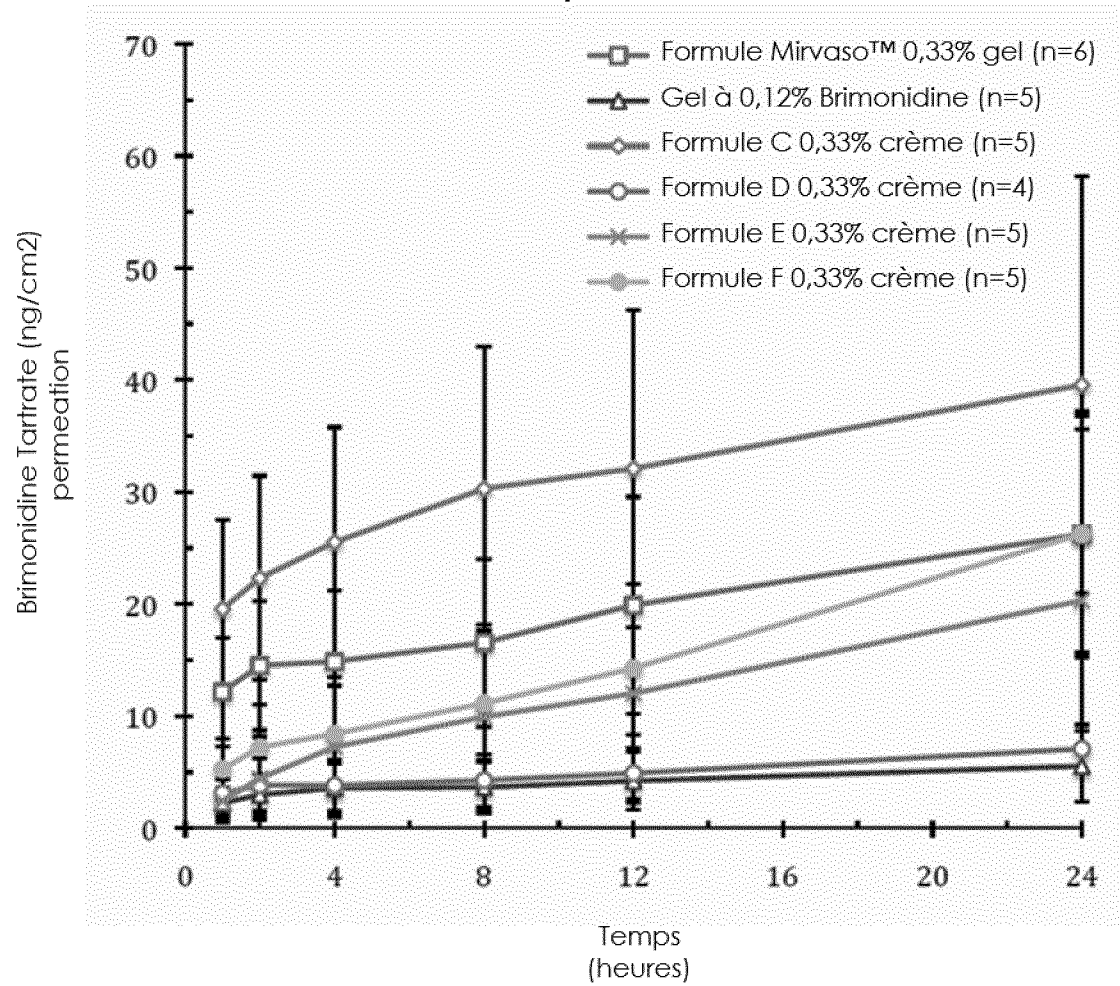


Fig. 2

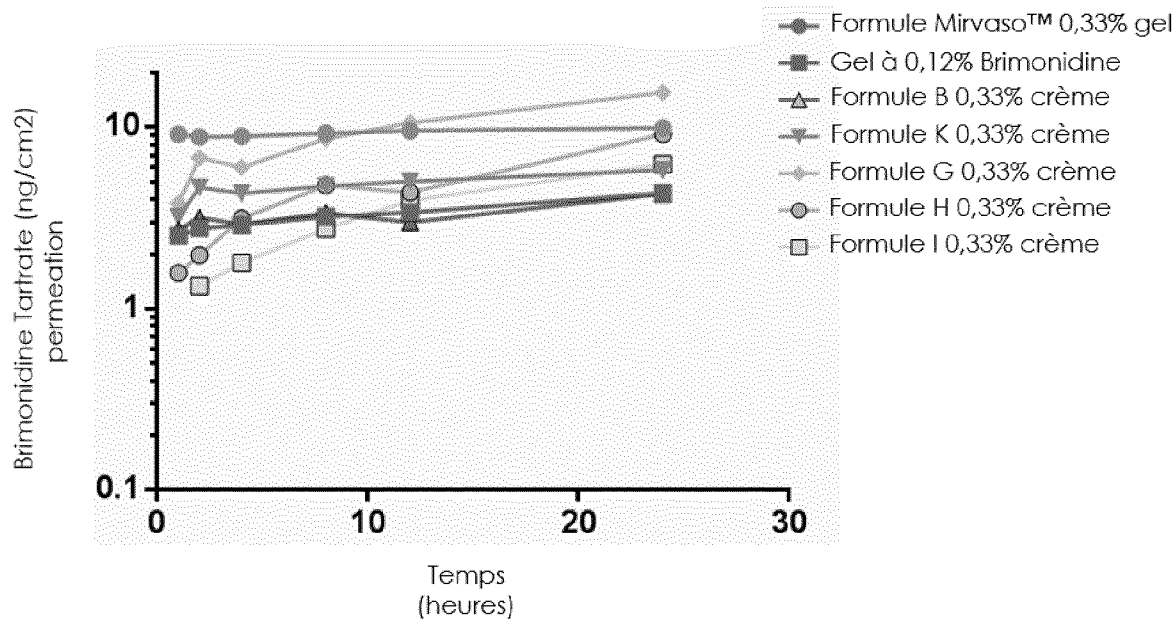


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2019/076365**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A61K 9/00**(2006.01)i; **A61K 31/498**(2006.01)i; **A61K 31/00**(2006.01)i; **A61P 17/00**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012076738 A1 (GRAEBER MICHAEL [US] ET AL) 29 March 2012 (2012-03-29) example 2	1-10
X	US 2014205589 A1 (PORTAL THIBAUD [FR]) 24 July 2014 (2014-07-24) example 3	1-10
X	US 2012156244 A1 (HORN GERALD [US]) 21 June 2012 (2012-06-21) paragraph [0125] - paragraph [0143]	1-10
X	CN 1799545 A (YANG WU [CN]) 12 July 2006 (2006-07-12) example 9	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November 2019

Date of mailing of the international search report

04 December 2019

Name and mailing address of the ISA/EP

European Patent Office
p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk
Netherlands

Telephone No. (+31-70)340-2040

Facsimile No. (+31-70)340-3016

Authorized officer

Frelichowska, J

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2019/076365

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2012076738	A1	29 March 2012	AU	2011314151	A1	11 April 2013
				CA	2821993	A1	19 April 2012
				CN	103354744	A	16 October 2013
				EP	2621498	A2	07 August 2013
				JP	2013542930	A	28 November 2013
				KR	20140056129	A	09 May 2014
				RU	2013113188	A	10 November 2014
				US	2012076738	A1	29 March 2012
				US	2014094470	A1	03 April 2014
				US	2015313895	A1	05 November 2015
				WO	2012050831	A2	19 April 2012
US	2014205589	A1	24 July 2014	BR	112013033662	A2	01 March 2017
				CA	2839179	A1	03 January 2013
				CN	103813806	A	21 May 2014
				EP	2726105	A1	07 May 2014
				FR	2977493	A1	11 January 2013
				JP	2014518239	A	28 July 2014
				KR	20140145962	A	24 December 2014
				RU	2014102740	A	10 August 2015
				US	2014205589	A1	24 July 2014
				US	2015297517	A1	22 October 2015
				WO	2013001073	A1	03 January 2013
US	2012156244	A1	21 June 2012	CA	2832953	A1	18 October 2012
				EP	2696874	A2	19 February 2014
				JP	2014520068	A	21 August 2014
				US	2012156244	A1	21 June 2012
				WO	2012142372	A2	18 October 2012
CN	1799545	A	12 July 2006	NONE			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2019/076365

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K9/00 A61K31/498 A61K31/00 A61P17/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EP0-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2012/076738 A1 (GRAEBER MICHAEL [US] ET AL) 29 mars 2012 (2012-03-29) exemple 2	1-10
X	US 2014/205589 A1 (PORTAL THIBAUD [FR]) 24 juillet 2014 (2014-07-24) exemple 3	1-10
X	US 2012/156244 A1 (HORN GERALD [US]) 21 juin 2012 (2012-06-21) alinéa [0125] - alinéa [0143]	1-10
X	CN 1 799 545 A (YANG WU [CN]) 12 juillet 2006 (2006-07-12) exemple 9	1-10

☐

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 novembre 2019

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/12/2019

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelichowska, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2019/076365

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2012076738 A1	29-03-2012	AU 2011314151 A1 CA 2821993 A1 CN 103354744 A EP 2621498 A2 JP 2013542930 A KR 20140056129 A RU 2013113188 A US 2012076738 A1 US 2014094470 A1 US 2015313895 A1 WO 2012050831 A2	11-04-2013 19-04-2012 16-10-2013 07-08-2013 28-11-2013 09-05-2014 10-11-2014 29-03-2012 03-04-2014 05-11-2015 19-04-2012
US 2014205589 A1	24-07-2014	BR 112013033662 A2 CA 2839179 A1 CN 103813806 A EP 2726105 A1 FR 2977493 A1 JP 2014518239 A KR 20140145962 A RU 2014102740 A US 2014205589 A1 US 2015297517 A1 WO 2013001073 A1	01-03-2017 03-01-2013 21-05-2014 07-05-2014 11-01-2013 28-07-2014 24-12-2014 10-08-2015 24-07-2014 22-10-2015 03-01-2013
US 2012156244 A1	21-06-2012	CA 2832953 A1 EP 2696874 A2 JP 2014520068 A US 2012156244 A1 WO 2012142372 A2	18-10-2012 19-02-2014 21-08-2014 21-06-2012 18-10-2012
CN 1799545 A	12-07-2006	AUCUN	