



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 658 191 A5

⑤① Int. Cl.4: A 61 K 31/705

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑲ Numéro de la demande: 6582/83	⑦③ Titulaire(s): L'OREAL, Paris 8e (FR)
⑳ Date de dépôt: 08.12.1983	
㉑ Priorité(s): 09.12.1982 LU 84514	⑦② Inventeur(s): Shroot, Braham, Antibes (FR) Le Foyer de Costil, Carol, Paris (FR) Ayache, Liliane, Paris (FR)
㉔ Brevet délivré le: 31.10.1986	
④⑤ Fascicule du brevet publié le: 31.10.1986	⑦④ Mandataire: Kirker & Cie SA, Genève

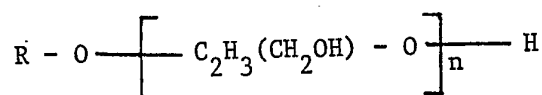
⑤④ **Composition stable pour corticothérapie locale contenant à l'état solubilisé de l'hydrocortisone.**

⑤⑦ La composition contient, à l'état solubilisé, de l'hydrocortisone dans au moins un agent solubilisant pris dans le groupe constitué par :

(i) le caprolactame en solution à au moins 30 % en poids dans un alcool aliphatique de 2 à 12 atomes de carbone,

(ii) le chlorure de 2-isostéaryl 1-hydroxyéthyl 1-benzyl-imidazolinium en solution à au moins 25 % en poids dans l'eau,

et (iii) les alcoylphénols polyglycérolés correspondant à la formule suivante :



dans laquelle :

R représente un radical octylphényl ou nonylphényl et n est un nombre entier de 4 à 10, de préférence 6.

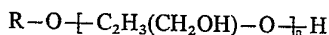
REVENDECATIONS

1. Composition stable pour corticothérapie locale à base d'hydrocortisone, caractérisée par le fait qu'elle contient, à l'état solubilisé, de l'hydrocortisone dans au moins un agent solubilisant pris dans le groupe constitué par:

(i) le caprolactame en solution à au moins 30% en poids dans un alcool aliphatique ayant de 2 à 12 atomes de carbone,

(ii) le chlorure de 2-isostéaryl 1-hydroxyéthyl 1-benzylimidazolium en solution à au moins 25% en poids dans l'eau, et

(iii) les alcoylphénols polyglycérolis correspondant à la formule suivante:



dans laquelle:

R représente un radical octylphényl ou nonylphényl et n est un nombre entier de 4 à 10.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'indice n vaut 6.

3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que la concentration en hydrocortisone n'est pas supérieure à 12% et est comprise de préférence entre 0,01 et 5% et plus particulièrement entre 0,5 et 4% en poids par rapport au poids total de la composition.

4. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'agent solubilisant de l'hydrocortisone représente de 8 à 98% en poids du poids total de la composition.

5. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que le caprolactame est en solution dans un alcool pris dans le groupe constitué par l'éthanol, l'isopropanol, le butanol, l'heptanol et le dodécanol.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que la solution de caprolactame est une solution comprise entre 40 et 70% en poids.

7. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que la solution aqueuse de chlorure de 2-isostéaryl 1-hydroxyéthyl 1-benzylimidazolium est une solution comprise entre 25 et 90% en poids.

8. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que les alcoylphénols polyglycérolis sont soit l'octylphényléther de polyglycérol à 6 moles de glycérol, soit le nonylphényléther de polyglycérol à 6 moles de glycérol.

9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous la forme d'une lotion, d'un shampoing, d'une pommade ou d'un gel.

La présente invention a pour objet une nouvelle composition stable pour corticothérapie locale susceptible de contenir, à l'état solubilisé, un pourcentage relativement élevé en hydrocortisone, permettant d'éviter les contre-indications généralement rencontrées par l'usage prolongé des compositions à base d'hydrocortisone.

L'utilisation abusive et surtout prolongée de lotions, pommades, crèmes ou onguents à base d'hydrocortisone n'est pas sans présenter certains effets secondaires susceptibles de provoquer, à la longue, une véritable atrophie irréversible de la peau.

Les compositions actuelles sont généralement dosées en hydrocortisone à un pourcentage inférieur à environ 2% et de préférence de l'ordre de 1%.

Des compositions de concentration beaucoup plus faible de l'ordre de 0,1% peuvent être utilisées en vue notamment d'éviter les inconvénients des compositions à plus forte concentration, mais dans ce cas la durée du traitement est plus longue et par conséquent nécessite une surveillance médicale suivie.

En vue de réduire la durée du traitement et donc d'éviter les effets secondaires, des compositions sous forme de dispersion ont également été proposées.

Ces compositions, si elles permettent de conduire à des concentrations élevées en hydrocortisone, ont néanmoins une efficacité moins bonne du fait d'un manque de pénétration sur les zones de peau à traiter.

Par ailleurs, on a également noté que ces compositions se conservaient mal au stockage, l'hydrocortisone se dégradant dans le temps, ce qui diminue d'autant leur activité.

Il n'a pas été possible jusqu'à présent de mettre au point des compositions stables pour corticothérapie locale, susceptibles de contenir de l'hydrocortisone à forte concentration, permettant d'en assurer une bonne pénétration et ainsi réduire les temps de traitement et éviter une atrophie irréversible de la peau.

Ce problème est résolu selon l'invention par l'utilisation de nouveaux agents solubilisants de l'hydrocortisone capables d'en solubiliser une quantité supérieure ou égale à 2%.

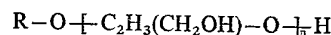
Par ailleurs, les essais de conservation des compositions selon l'invention se sont montrés en tout point excellents, le taux de dégradation après une période de deux mois à température ambiante étant inférieur à 5%.

La présente invention a pour objet une composition stable pour corticothérapie locale à base d'hydrocortisone contenant, à l'état solubilisé, l'hydrocortisone dans au moins un agent solubilisant pris dans le groupe constitué par:

(i) le caprolactame en solution à au moins 30% en poids dans un alcool aliphatique ayant de 2 à 12 atomes de carbone,

(ii) le chlorure de 2-isostéaryl 1-hydroxyéthyl 1-benzylimidazolium en solution à au moins 25% en poids dans l'eau, et

(iii) les alcoylphénols polyglycérolis correspondant à la formule suivante:



dans laquelle:

R représente un radical octylphényl ou nonylphényl et n est un nombre entier de 4 à 10, de préférence 6.

Parmi les alcools aliphatiques ayant de 2 à 12 atomes de carbone susceptibles de conduire aux solutions de caprolactame, on peut en particulier mentionner l'éthanol, l'isopropanol, le butanol, l'heptanol et le dodécanol.

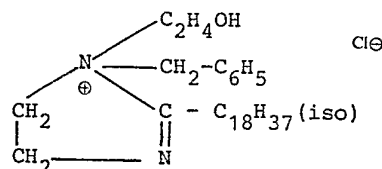
Les solutions sont de préférence des solutions à 40 et 70% en poids de caprolactame et les alcools préférés sont l'éthanol et le dodécanol.

Une solution à 70% en poids de caprolactame dans l'éthanol permet de solubiliser jusqu'à 12% en poids d'hydrocortisone et d'en assurer une bonne conservation dans le temps, le taux de dégradation après deux mois à température ambiante, mesuré par HPLC, n'étant que de 2,3%.

Une solution à 40% en poids de caprolactame dans le dodécanol permet de solubiliser jusqu'à 5,5% en poids d'hydrocortisone, le taux de dégradation après deux mois à température ambiante, mesuré dans les mêmes conditions que ci-dessus, s'est révélé être de l'ordre de 5% seulement.

Les essais effectués à l'aide d'autres lactames tels que le caprylactame ou le laurinolactame se sont montrés nettement inférieurs à ceux observés avec le caprolactame, quelle que soit la nature de l'alcool de solubilisation utilisé et cela tant au point de vue du taux de solubilisation que de la conservation de l'hydrocortisone dans le temps.

Le chlorure de 2-isostéaryl 1-hydroxyéthyl 1-benzylimidazolium est un liquide visqueux jaune correspondant à la formule suivante:



et présentant les caractéristiques suivantes :

- poids moléculaire: 478
- densité relative (25° C): 0,99
- pH solution aqueuse 5%: 5-7

Les solutions aqueuses en chlorure de 2-isostéaryl 1-hydroxyéthyl 1-benzylimidazolium susceptibles d'être utilisées selon l'invention ne sont généralement pas supérieures à 90% en poids et de préférence comprises entre 35 et 75%.

Des solutions comprises entre 25% et 90% permettent de solubiliser de 2% à 7% en poids d'hydrocortisone, le taux de dégradation de l'hydrocortisone après deux mois à température ambiante, mesuré par HPLC, étant inférieur à 5%.

Parmi les alcoylphénols polyglycérés on utilise de préférence, selon l'invention, soit l'octylphényléther de polyglycérol à 6 moles de glycérol (n = 6) (liquide visqueux, soluble dans l'eau et présentant un point de trouble à 0,5% dans l'eau salée à 5% de 63° C) soit le nonylphényléther de polyglycérol à 6 moles de glycérol (n = 6) (liquide visqueux, soluble dans l'eau et présentant un point de trouble à 0,5% dans l'eau à 64° C).

Ces alcoylphénols polyglycérés permettent de solubiliser jusqu'à 2% en poids d'hydrocortisone et d'en assurer une excellente conservation dans le temps, le taux de dégradation après deux mois à température ambiante étant inférieur à 5%, mesuré par HPLC.

La concentration en hydrocortisone des compositions selon l'invention pour corticothérapie locale n'est généralement pas supérieure à 12%, selon l'agent solubilisant utilisé, mais est de préférence entre 0,01 et 5% et plus particulièrement entre 0,5 et 4% en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon l'invention, l'agent solubilisant de l'hydrocortisone représente de 8 à 98% en poids du poids total de la composition.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous diverses formes, notamment sous forme de lotions, de shampooings, de pommades ou de gels et sont destinées à traiter toutes les affections relevant de la corticothérapie locale.

Les lotions sont essentiellement constituées par l'agent solubilisant éventuellement additionné d'additifs conventionnels pour ce type de préparation.

Les gels sont obtenus à l'aide d'agents gélifiants tels que silice, dérivés de cellulose, polymères carboxyvinyliques (Carbopols), gomme d'origine naturelle ou synthétique, etc., utilisés à une concentration susceptible de varier entre 0,5 et 15% par rapport au poids total de la composition.

Les pommades sont des compositions anhydres à base, par exemple, de vaseline, d'huile de paraffine et/ou de cires.

Les compositions selon l'invention sont tout particulièrement indiquées dans le traitement des eczémas, des érythrodermies eczéma-teuses ou psoriasiques, des lésions prurigineuses du lupus érythéma-teux chronique, du psoriasis et du parapsoriasis en plaques, des cicatrices hypertrophiques, des érythèmes solaires ou radiothérapiques.

Ces traitements nécessitent une application en moyenne deux fois par jour en massant éventuellement afin de faciliter la pénétration.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif plusieurs exemples des compositions selon l'invention.

5 Exemple A:

Gel pour corticothérapie locale

caprolactame en solution à 50% dans l'éthanol	95 g
hydrocortisone	3 g
acétate d'hydroxypropylcellulose	2 g

10 Exemple B:

Lotion pour corticothérapie locale

chlorure de 2-isostéaryl 1-hydroxyéthyl 1-benzylimidazolium	45 g
(matière active)	
hydrocortisone	3 g
eau q.s.p.	100 g

20 Exemple C:

Pommade pour corticothérapie locale

hydrocortisone	2,5 g
caprolactame en solution à 50% dans l'éthanol	50,5 g
glycérides d'acides gras en C ₁₂ -C ₁₈ polyoxyéthylénés	30 g
miglyol	17 g

25 Exemple D:

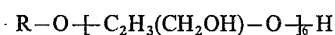
Lotion pour corticothérapie locale

caprolactame en solution à 50% dans l'éthanol	92 g
hydrocortisone	3,5 g
glycérine	4,5 g

Exemple E:

Shampooing pour corticothérapie du cuir chevelu

35 alcoylphénol polyglycéré de formule:



R = nonylphényl	50 g
40 propylèneglycol	20 g
éthanol absolu	20 g
hydrocortisone	1,5 g
eau q.s.p.	100 g

Dans cet exemple, l'alcoylphénol polyglycéré peut être rem-
45 placé par le même composé dans lequel R = octylphényl.

Les compositions A à E ci-dessus sont stables au stockage.

On a observé une bonne pénétration ainsi qu'une bonne tolé-
rance.

Par rapport aux compositions usuelles à base d'hydrocortisone,
50 les temps de traitement ont pu être réduits de façon appréciable, évitant ainsi un usage prolongé et les risques d'atrophie cutanée.