



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2632902 A1 2007/06/28

(21) **2 632 902**

(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION**

(13) **A1**

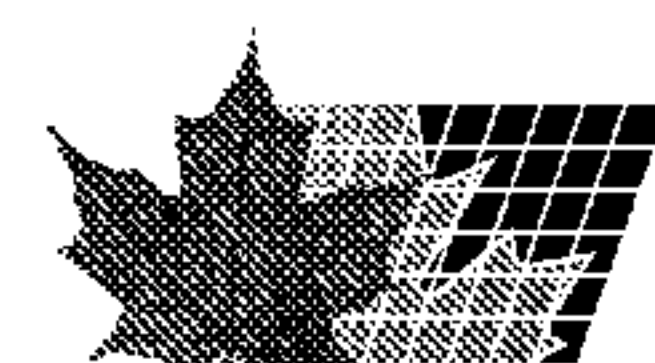
(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2006/11/28
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2007/06/28
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2008/06/10
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2006/051239
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2007/071860
(30) Priorité/Priority: 2005/12/15 (FR0512761)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 31/19* (2006.01),
A61P 17/00 (2006.01)
(71) Demandeur/Applicant:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, FR
(72) Inventeurs/Inventors:
FREDON, LAURENT, FR;
MALLARD, CLAIRE, FR;
FERRARA, EVE, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : COMPOSITIONS COMPRENANT AU MOINS UN COMPOSE RETINOIDE ET AU MOINS UN COMPOSE
ANTI-IRRITANT ET LEURS UTILISATIONS
(54) Title: COMPOSITIONS INCLUDING AT LEAST ONE RETINOID COMPOUND AND AT LEAST ONE ANTI-IRRITANT
COMPOUND AND USES THEREOF

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne une composition pour application topique comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé rétinolique choisi parmi les dérivés d'acide naphthoïque de formule (I), leurs sels et esters : et au moins un composé anti-irritant choisi parmi les sels de l'acide 18β-glycyrrhétinique et ses dérivés.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
28 juin 2007 (28.06.2007)(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/071860 A3(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/19 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/051239(22) Date de dépôt international :
28 novembre 2006 (28.11.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0512761 15 décembre 2005 (15.12.2005) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **GAL-
DERMA RESEARCH & DEVELOPMENT** [FR/FR];
2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **FREDON,
Laurent** [FR/FR]; Chemin du Camouyer - Lotissement Les
Templiers, Cidex 410 Bis, F-06330 Roquefort Les Pins
(FR). **MALLARD, Claire** [FR/FR]; Domaine La Jouven-
celle, 1122 Chemins du Château, F-06250 Mougins (FR).
FERRARA, Eve [FR/FR]; Les Collines de Circée, 1 rue
Henri Barbara, F-06560 Valbonne (FR).(74) Mandataire : **ANDRAL, Christophe**; L'OREAL, 25-29
Quai Aulagnier - DIPI, F-92665 Asnieres-sur-seine Cedex
(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, GT, 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, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (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).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 16 août 2007En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.(54) Title: COMPOSITIONS INCLUDING AT LEAST ONE RETINOID COMPOUND AND AT LEAST ONE ANTI-IRRITANT
COMPOUND AND USES THEREOF(54) Titre : COMPOSITIONS COMPRENANT AU MOINS UN COMPOSÉ RÉTINOÏDE ET AU MOINS UN COMPOSÉ ANTI-
IRRITANT ET LEURS UTILISATIONS(57) Abstract: The invention relates to a topical composition consisting of a physiologically acceptable medium containing at least
one retinoid compound selected from naphthoic acid derivatives of formula (I), salts and esters thereof, and at least one anti-irritant
compound selected from 18β- glycyrrhetic acid salts and derivatives thereof.(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pour application topique comprenant, dans un milieu physiologiquement ac-
ceptable, au moins un composé rétinoïde choisi parmi les dérivés d'acide naphthoïque de formule (I), leurs sels et esters : et au moins
un composé anti-irritant choisi parmi les sels de l'acide 18β- glycyrrhétinique et ses dérivés.

WO 2007/071860 A3

COMPOSITIONS COMPRENANT AU MOINS UN COMPOSE RETINOIDE ET AU MOINS UN COMPOSE ANTI-IRRITANT ET LEURS UTILISATIONS

5 La présente invention concerne des compositions pour application topique, et leurs utilisations en tant que produits cosmétiques ou pharmaceutiques, lesdites compositions étant destinées, en particulier, au traitement de l'acné.

10 L'acné est une pathologie multifactorielle fréquente qui atteint la peau riche en glandes sébacées (visage, région scapulaire, bras et régions intertrigineuses). Elle est la plus fréquente des dermatoses. Les cinq facteurs pathogéniques suivants jouent un rôle déterminant dans la constitution de l'acné :

1. la prédisposition génétique;
2. la surproduction de sébum (séborrhée);
- 15 3. les androgènes;
4. les troubles de la kératinisation folliculaire (comédogénèse); et
5. la colonisation bactérienne et les facteurs inflammatoires.

20 Il existe plusieurs formes d'acnés, ayant toutes en commun l'atteinte des follicules pilosébacés. On peut citer notamment, l'acné conglobata, l'acné chéloïde de la nuque, l'acné médicamenteuse, l'acné miliaire récidivante, l'acné nécrotique, l'acné neonatorum, l'acné prémenstruelle, l'acné professionnelle, l'acné rosacée, l'acné sénile, l'acné solaire, et l'acné vulgaire.

25 L'acné vulgaire, appelée également acné juvénile polymorphe, est la plus courante. Elle comprend quatre stades :

- Le stade 1 correspond à l'acné comédonienne caractérisée par un grand nombre de comédons ouverts et/ou fermés, et de microkystes.
- Le stade 2, ou acné papulopustuleuse, est de gravité légère à modérée. Elle
- 30 est caractérisée par la présence de comédons ouverts et/ou fermés, de microkystes,

mais également de papules rouges et de pustules. Elle touche principalement le visage et laisse peu de cicatrices.

- Le stade 3, ou acné papulocomédonienne, est plus grave et s'étend au dos, au thorax et aux épaules. Elle est accompagnée d'un plus grand nombre de cicatrices.

5 - Le stade 4, ou acné nodulokystique, s'accompagne de nombreuses cicatrices. Elle présente des nodules ainsi que des pustules volumineuses violacées et douloureuses.

10 Les différentes formes d'acné décrites précédemment peuvent être traitées par des actifs tels que les anti-séborrhéiques et les anti-infectieux, par exemple le peroxyde de benzoyle (notamment le produit Eclaran® commercialisé par la société Pierre Fabre), par des rétinoïdes tels que la trétinoïne (notamment le produit Retacnyl® commercialisé par la société Galderma) ou l'isotrétinoïne (produit Roaccutane® commercialisé par les Laboratoires Roche), ou encore par des dérivés
15 d'acide naphthoïque. Les dérivés d'acide naphthoïque, tels que notamment l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphthoïque, communément appelé adapalène (produit Differine® commercialisé par la société Galderma), sont largement décrits et reconnus comme des principes actifs aussi efficaces que la trétinoïne pour le traitement de l'acné.

20 L'adapalène en particulier présente une efficacité unanimement avérée ; cependant, il serait avantageux et utile que sa tolérance par voie topique, bien que supérieure à celle de ses concurrents appartenant à la même classe chimique (trétinoïne, tazarotène), soit améliorée.

25 Or, la Demanderesse a découvert de façon surprenante que l'association d'adapalène avec certains composés anti-irritants particuliers peut améliorer significativement la tolérance de ce rétinoïde, et ainsi pallier au problème d'irritation. En effet, comme le montre l'exemple 2, certains anti-irritants permettent de réduire
30 l'œdème provoqué par l'adapalène jusqu'à plus de 60%.

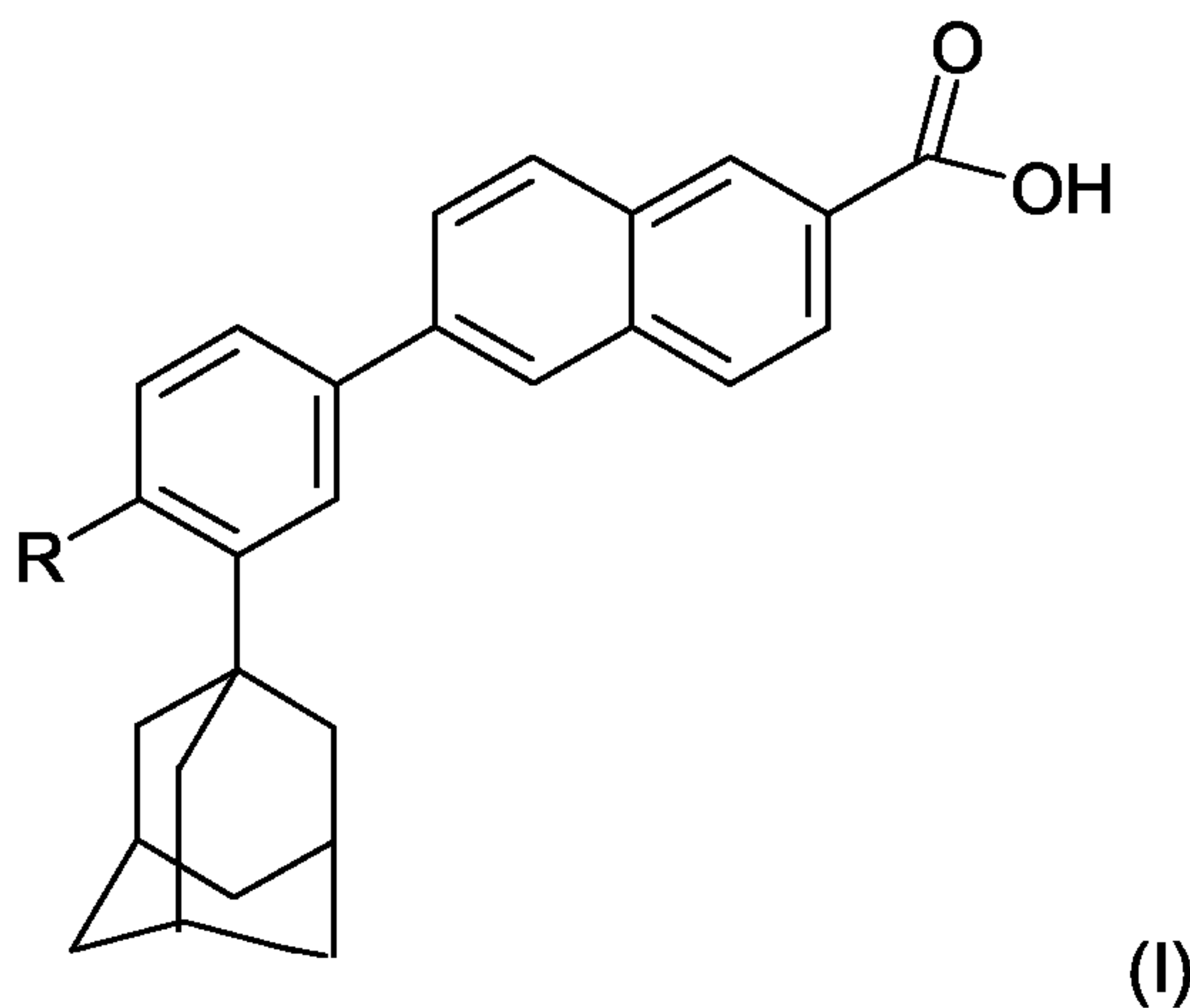
La présente invention a donc pour objet une composition, notamment pharmaceutique, et de préférence dermatologique, destinée notamment à une application topique, comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé rétinoïde, de préférence choisi parmi les dérivés d'acide naphthoïque de formule (I) ci-après, leurs sels et esters, et au moins un composé anti-irritant choisi parmi les sels de l'acide 18 β -glycyrrhétinique et ses dérivés.

Avantageusement, la composition ne comprend aucun agent dépigmentant distinct du composé rétinoïde, notamment adapalène.

Par milieu physiologiquement acceptable, on entend un milieu compatible avec la peau, les muqueuses et/ou les phanères.

Le composé rétinoïde selon l'invention peut être choisi parmi l'acide rétinoïque tout trans (ou trétinoïne), l'isotrétinoïne ou encore le motrétinide.

Le composé rétinoïde selon l'invention est choisi de préférence parmi les dérivés d'acide naphthoïque de formule (I), leurs sels et esters :



où R représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 10 atomes de carbone ou un radical cycloaliphatique substitué ou non.

Par radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, on entend de préférence les radicaux méthyle, éthyle, propyle et butyle.

Par radical alkoxy ayant de 1 à 10 atomes de carbone, on entend de préférence les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, hexyloxy et décyloxy.

5 Par radical cycloaliphatique, on entend de préférence les radicaux mono ou polycyclique tel que le radical methyl-1 cyclohexyle ou le radical 1-adamantyle.

Par sels des dérivés d'acide naphtoïque, on entend des sels formés avec une base pharmaceutiquement acceptable, notamment une base minérale telle que la soude, la potasse et l'ammoniaque ou une base organique telle que la lysine, l'arginine, la N-méthyl-glucamine, mais également les sels formés avec des amines grasses telles que la dioctylamine, l'aminométhyl propanol et la stéarylamine.

15 Par esters des dérivés d'acide naphtoïque, on entend des esters formés avec des alcools pharmaceutiquement acceptables.

De préférence, parmi les dérivés de l'acide naphtoïque susceptibles d'entrer dans les compositions selon l'invention, on choisira l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphtoïque (adapalène), l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphtoïque, l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-decyloxyphenyl]-2-naphtoïque ou l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hexyloxyphenyl]-2-naphtoïque.

Encore plus préférentiellement, le composé rétinoïde utilisable selon l'invention est choisi parmi l'adapalène (l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque), ses sels et ses esters.

Par sels d'adapalène, on entend notamment les sels formés avec une base pharmaceutiquement acceptable, notamment des bases minérales telles que la soude, la potasse et l'ammoniaque ou des bases organiques telles que la lysine, l'arginine, la N-méthyl-glucamine.

30 On entend également par sels de l'adapalène les sels formés avec des amines grasses telles que la dioctylamine, l'aminométhyl propanol et la stéarylamine.

De préférence, le composé rétinoïde est l'adapalène.

Les anti-irritants utilisables selon la présente invention sont les sels de l'acide
5 18 β -glycyrrhétinique et ses dérivés. L'utilisation de ces anti-irritants spécifiques permet
de réduire l'irritation provoquée par les rétinoïdes, notamment l'adapalène.

Par sels de l'acide 18 β -glycyrrhétinique, on entend notamment le sel de
potassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique, le sel de sodium de l'acide 18 β -
10 glycyrrhétinique, le sel monoammonium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique (ammonium
glycyrrhétinate), le sel succinate disodium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique, ou encore le
sel dipotassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique.

Par dérivés des sels de l'acide 18 β -glycyrrhétinique, on entend notamment le
15 monoester de glycérine et de l'acide 18 β -glycyrrhétinique.

De préférence, l'anti-irritant est le sel de potassium de l'acide 18 β -
glycyrrhétinique.

20 Dans les compositions selon l'invention, la concentration en composé rétinoïde
est comprise entre 0,001% et 10%, préférentiellement entre 0,01% et 5% et, plus
préférentiellement, entre 0,05% et 2% en poids du poids total de la composition. Dans
l'ensemble du présent texte, à moins qu'il ne soit spécifié autrement, il est entendu
que lorsque des intervalles de concentrations sont donnés, ils incluent les bornes
25 supérieure et inférieure dudit intervalle.

De préférence, la concentration en composé rétinoïde est égale à 0,1%. De
façon alternative, la concentration en composé rétinoïde est de préférence égale à
0,3%.

La concentration en composé anti-irritant est quant à elle comprise entre 0,01% et 10%, préférentiellement entre 0,1% et 7%.

Les compositions selon la présente invention peuvent se présenter sous toutes
5 les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme de dispersions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion, de gels aqueux, anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de
10 consistance molle, semi-liquide ou solide du type crème, gel-crème, mousse ou pommade ou de micro émulsions, de micro capsules, de micro particules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique, ou encore sous forme de sprays.

15 De préférence, les compositions se présentent sous la forme d'un gel.

L'homme du métier veillera à choisir les excipients constituant les compositions selon l'invention en fonction de la forme galénique souhaitée et de manière à ce que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention soient respectées.

20 La composition selon l'invention peut en outre notamment comprendre un ou plusieurs des ingrédients suivants :

- a) un ou plusieurs agents gélifiants ou agents de suspension,
- b) un ou plusieurs agents chélatants,
- 25 c) un ou plusieurs agents mouillants,
- d) un ou plusieurs agents conservateurs.

A titre d'exemple non limitatif de gélifiants ou agent de suspension pouvant entrer dans les compositions selon l'invention, on peut citer les carbomers vendus
30 sous le nom générique de Carbopol®, les carbomers dits non sensibles aux électrolytes, vendus sous le nom d'Ultrez 10® ou de Carbopol ETD® par la société

BF Goodrich, les polysaccharides avec à titre d'exemples non limitatifs la gomme de xanthane telle que le Keltrol T® vendu par la société Kelco, la gomme guar, les chitosans, la cellulose et ses dérivés tel que l'hydroxyéthylcellulose, en particulier, le produit vendu sous le nom de Natrosol HHX 250® par la société Aqualon, et le
5 copolymère d'acrylamide de sodium et d'acrylamino-2-méthylpropane sulphonate en dispersion à 40% dans l'isohexadécane et le polysorbate 80 vendu sous le nom de Simulgel 600® par la société Seppic.

A titre de gélifiant préféré, on peut citer l'hydroxyéthylcellulose vendue notamment sous le nom Natrosol HHX 250®.

10

Parmi les agents chélatants, on peut citer à titre d'exemples non limitatifs l'acide diéthylène triamine pentaacétique (DTPA), l'acide éthylène diamine-di (O-hydroxyphényl acétique) (EDDHA), l'acide hydroxy-2-éthylène diamine triacétique (HEDTA), l'acide éthyldiamine-di (O-hydroxy-p-méthyl phényl) acétique (EDDHMA),
15 l'acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA) et l'acide éthylène diamine-di (5-carboxy-2-hydroxyphényl) acétique (EDDCHA).

Parmi les agents mouillants qui ont pour rôle de diminuer la tension superficielle et de permettre un plus grand étalement du liquide, on utilise
20 préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipélargonate, le lauroglycol et l'éthoxydiglycol, seuls ou en mélange. On peut également citer des composés, connus par ailleurs pour leur rôle d'émulsifiants, tels que le Tween 80, Glyceryl Monostearate & POE Stearate vendu sous le nom Arlacel 165FL® par la
25 société Uniquema, Polyoxyethylene (21) Stearyl Ether vendu sous le nom Brij721® par la société Uniquema, les synperonics avec notamment le Synperonic PE/L62 (Poloxamer 182) ou le Synperonic PE/L44 (Poloxamer 124).

A titre d'agent mouillant préféré, on peut citer le propylène glycol, le Synperonic
30 PE/L62 (Poloxamer 182) ou le Synperonic PE/L44 (Poloxamer 124).

Parmi les agents conservateurs, on peut citer à titre d'exemples non limitatifs l'acide benzoïque et ses dérivés avec l'alcool benzylique, le chlorure de benzalkonium, le benzoate de sodium, le bronopol, la chlorhexidine, le chlorocrésol et ses dérivés, l'alcool éthylique, l'alcool phénéthylique, le phénoxyéthanol, le sorbate de potassium, la
5 diazolidinylurée, les parabènes tels que le propyl parabène ou le méthyl parabène, pris seuls ou en mélanges.

A titre d'agent conservateur préféré, on peut citer les parabènes et le phénoxyéthanol ou le chlorure de benzalkonium seuls ou en mélange.

10 La composition selon l'invention peut comprendre également un ou plusieurs émulsionnants.

Les émulsionnants tensio-actifs sont des composés amphiphiles qui possèdent une partie hydrophobe ayant une affinité pour l'huile et une partie hydrophile ayant une
15 affinité pour l'eau créant ainsi un lien entre les deux phases. Les émulsionnants ioniques ou non ioniques stabilisent donc les émulsions huile/eau en s'adsorbant à l'interface et en formant des couches lamellaires de cristaux liquides.

A titre d'émulsifiants préférés on peut citer les émulsionnants cités préalablement
20 pour leur propriété d'agents mouillants ou des émulsifiants lipophiles de type Glucate SS et Glucamate SSE..

Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique tel que des
25 neutralisants, des filtres solaires, des antioxydants, des charges, des électrolytes, des colorants, des bases ou acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants tels que la DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénétrants, ou un
30 mélange de ceux-ci. Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle que les

propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

Ces additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0,001% à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

5

La présente invention a également pour objet la composition telle que décrite précédemment à titre de médicament.

En particulier, l'invention se rapporte à l'utilisation d'une composition telle que
10 décrite précédemment pour la préparation d'un médicament destiné au traitement
et/ou à la prévention des affections dermatologiques liées à un désordre de la
kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération cellulaire, notamment
pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, papulopustuleuse,
papulocomédoniennes, nodulokystiques, les acnés conglobata, les acnés chéloïdes
15 de la nuque, les acnés miliaires récidivantes, les acnés nécrotiques, les acnés
neonatorum, les acnés professionnelles, les acnés rosacées, les acnés séniles, les
acnés solaires et les acnés médicamenteuses.

De préférence, l'invention se rapporte à l'utilisation d'une composition telle que
20 décrite précédemment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à
traiter les acnés vulgaires.

Préférentiellement, lesdites compositions selon l'invention sont administrées
par voie topique.

25

En outre, l'invention porte également sur l'utilisation cosmétique d'une
composition selon l'invention pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour
lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux.

30 La présente invention va maintenant être illustrée au moyen des exemples
suivants, qui ne sauraient limiter la portée de la présente invention.

Exemple 1 : Solutions d'anti-irritants

Les anti-irritants utilisés sont formulés sauf indication contraire dans un véhicule
5 éthanol/eau (50 :50) aux concentrations indiquées dans le tableau ci-dessous. Ce
dernier indique également, pour chaque anti-irritant, le groupe traité dans l'exemple 2.

Groupe	Anti-irritants	Teneur en solution hydroalcoolique 50 :50 (%)
4	acide 18 β -glycyrrhétinique (Enoxolone)	1.5
5	sel de potassium de l'acide 18 β - glycyrrhétinique	1.5

Le groupe 4 est utilisé comme témoin négatif dans les études qui suivent. En effet,
10 comme le montrent les études suivantes, bien qu'étant connu comme anti-irritant,
l'enoxolone n'a pas d'effet sur l'irritation due aux rétinoïdes.

**Exemple 2 : Evaluation de l'effet de différents anti-irritants en traitement préventif
avant application topique de Différine® gel chez la souris BALB/c ; étude de
15 tolérance**

La présente étude a pour but de comparer le pouvoir irritant d'un gel de
référence à 0,1% d'adapalène lorsque ce traitement est précédé ou non d'un
20 traitement par un anti-irritant.

Le traitement consiste en une application topique quotidienne (20 μ l) d'anti-
irritant formulé dans un véhicule hydro-alcoolique (50% d'éthanol et 50% d'eau en
volume) sur la face interne de l'oreille droite de souris BALB/c réparties en cinq
groupes (souris femelles âgées de 9 semaines environ), suivie par une application
25 topique (20 μ l) de Différine® gel (gel de référence à 0,1% d'adapalène), à raison
d'une application de chaque formulation par jour pendant 6 jours.

Les produits à tester sont :

Groupe 1 : Non traités (témoins)

Groupe 2 : Différine® gel (gel de référence)

Groupe 3 : Solution Ethanol/Eau (véhicule hydro-alcoolique des anti-irritants) puis

5 Différine® gel

Groupe 4 : Enoxolone puis Différine® gel

Groupe 5 : Sel de potassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique puis Différine® gel

10 L'évaluation se fait par des mesures de l'épaisseur de l'oreille à l'aide de l'Oditest et par observation clinique des animaux du 2ème au 19ème jour.

Les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous et dans la figure 1 :

- La figure 1 représente les cinétiques de l'épaisseur moyenne des oreilles de souris entre le 2ème et 19ème jours pour les groupes 1 à 3 (références) et 4 et 5.

15 Ces cinétiques montrent que la formulation Différine® gel seule est irritante ; l'ajout du véhicule hydro-alcoolique à cette formulation ne change pas le degré d'irritation (groupe 3).

L'énnoxolone (groupe 4) n'a quasiment aucun effet sur la diminution de l'irritation provoquée par Différine® gel.

20 En revanche, l'application de sel de potassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique (groupe 5) diminue significativement l'irritation provoquée par Différine® gel ; cette diminution est supérieure à 60%.

Tableau récapitulatif des résultats des aires sous la courbe (AUC) des cinétiques des épaisseurs d'oreille (cf Figure 2 pour les histogrammes)

	AUC d'œdème D2-D19		% inhibition AUC vs Differin	P valeurs	t-test Student vs Differin
	Moyenne	sem			
Non traités					
Différine	158,6	24,4			
Ethanol / eau + Différine	147,6	12,8	7,0	0,6989	NS
énnoxolone + Différine	159,0	23,8	-0,3	0,9909	NS
Sel de potassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique + Différine	58,2	17,5	63,3	0,0102	*

25 NS=Non Significatif

Les résultats de l'étude montrent qu'après applications topiques répétées de 20µl d'une solution d'anti-irritant puis de 20µl Différine® gel de J1 à J6 sur l'oreille des souris BALB/c :

- 5 - La formulation Différine® gel est irritante ;
 - L'énoxolone n'a pas d'effet sur l'irritation provoquée par Différine® gel ;
 - En revanche, l'anti-irritant sel de potassium de l'acide 18β-glycyrrhétinique diminue de 63% l'œdème.

10 Cet exemple démontre que des anti-irritants potentiels n'ont pas tous le même effet vis-à-vis de l'œdème provoqué par Différine® gel, et que seul le sel de potassium de l'acide 18β-glycyrrhétinique est efficace pour diminuer l'irritation due à l'adapalène.

15 Il est également à noter qu'aucune perte de poids n'est notée pendant l'étude.

Exemple 3: Evaluation de l'activité comédolytique de Différine® gel seul comparé à Différine® gel associé à un placebo comprenant un anti-irritant chez la souris

20 **Rhino**

La présente étude a pour but de comparer l'activité comédolytique de Différine® gel (gel de référence à 0,1% d'adapalène) lorsque ce traitement est précédé ou non d'un traitement par un anti-irritant.

25 Le traitement consiste en une application topique quotidienne d'un véhicule hydro-alcoolique (éthanol/eau 50 :50) comprenant l'anti-irritant sel de potassium de l'acide 18β-glycyrrhétinique, suivie 30 minutes après par une application de Différine® gel, sur la peau du dos de la souris RHINO FVB/N RJ-hr^{rh} (Rhino) pendant 18 jours.

30 Les produits à tester sont :

Groupe 1 : Différine® gel seul

Groupe 2 : Véhicule hydro-alcoolique puis placebo de Différine® gel

Groupe 3 : Véhicule hydro-alcoolique puis Différine® gel

Groupe 4 : Sel de potassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique puis Différine® gel

5 La figure 3 représente les résultats du comptage du nombre de comédons par centimètre (cm) sur le dos des souris Rhino après 18 jours de traitement topique pour les 4 groupes mentionnés précédemment.

Les résultats de cette étude montrent que les peaux traitées avec des placebos (groupe 2) présentent un nombre élevé de comédons par centimètre, compris entre
10 51 et 60. Les peaux traitées avec Différine® gel seul ou précédé d'un placebo (groupes 1 et 3) présentent un nombre comparable et faible de comédons par centimètre, compris entre 3 et 5.

Les peaux préalablement traitées avec l'anti-irritant sel de potassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique présentent un nombre de comédons par centimètre statistiquement
15 équivalent à celui des groupes 1 et 3.

Il ressort donc de la figure 3 que l'anti-irritant sel de potassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique avec Différine® gel en traitement dissocié ne diminue pas l'activité comédolytique de Différine® gel seul.

20 Enfin, après 18 jours de traitement topique, il est à noter que les animaux ne présentent pas de perte de poids.

Cette étude globale démontre que l'application du sel de potassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique spécifique avant le traitement au Différine® gel ne diminue pas
25 l'activité comédolytique de Différine® gel.

Exemple 4 : Formulation de type gel comprenant adapalène à 0,1% et anti-irritants

30

Ingrédients	Formule A
Adapalène	0.1%

Eau purifiée	80.0%
Sel de potassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique	1.5%
Titriplex III	0.2%
Natrosol 250 HHX Pharm	2.0%
Propylène glycol	4.0%
Synperonic PE/L62	0.2%
Phénoxyéthanol	1.0%
Eau purifiée	Qsp 100%

Exemple 5 : Etude de tolérance de la formulation de l'exemple 4

- 5 Une étude de tolérance est menée selon le protocole de l'exemple 2 avec la formulation de l'exemple 4. Cependant, il s'agit ici, contrairement à l'exemple 2, d'un traitement non dissocié, puisque l'adapalène et l'anti-irritant sont présents dans la même formulation.
- 10 Les résultats des aires sous la courbe (AUC) des cinétiques d'épaisseur d'oreille entre les jours 2 et 19 sont donnés dans le tableau suivant :

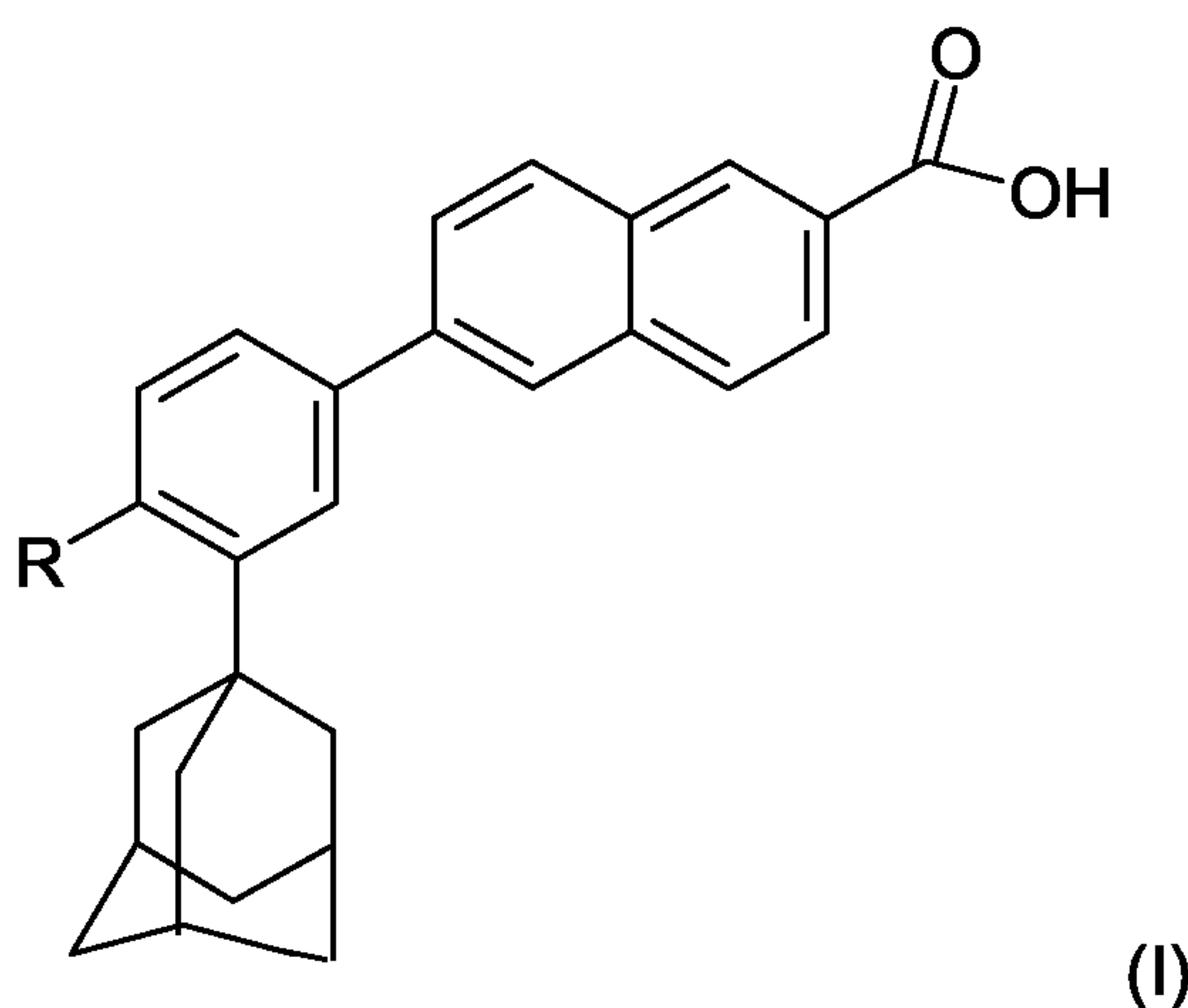
	AUC J2-J19		% Augmentation Vs placebo	Student t-test Vs placebo	% Inhibition Vs Différine gel
	Moyenne	Ecart-type			
Différine Placebo	358.0	3.8			
Différine Gel 0.1%	519.5	25.8	45.1	***	
Formule A	402.4	17.0	12.1	*	22.5

Conclusions de l'étude :

- Différine® Gel 0.1% augmente l'aire sous la courbe de 45% par rapport au gel placebo.
- La formulation avec l'anti-irritant augmente l'aire sous la courbe par rapport au gel placebo de 12%.
- Par rapport au Différine® Gel 0.1%, la formule A est moins irritante de 20%.
- Le sel de potassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique semble être un anti-irritant efficace. Ces résultats confirment ceux de l'exemple 2 où l'anti-irritant avait été évalué en traitement dissocié, c'est-à-dire avant application de Différine® Gel 0.1%.

Revendications

1. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé rétinoïde choisi parmi l'acide rétinoïque tout trans, l'isotrétinoïne, le motrétinide, et les dérivés d'acide naphthoïque de formule (I), leurs sels et esters :



où R représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 10 atomes de carbone ou un radical cycloaliphatique substitué ou non,

et au moins un composé anti-irritant choisi parmi les sels de l'acide 18 β -glycyrrhétinique et ses dérivés.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le radical alkyle dans la formule (I) est le radical méthyle, éthyle, propyle ou butyle.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le radical alkoxy dans la formule (I) est le radical méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, hexyloxy ou décyl oxy.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le radical cycloaliphatique dans la formule (I) est le radical méthyl-1 cyclohexyle ou le radical 1-adamantyle.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé rétinoïde est choisi parmi l'adapalène, l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphtoïque, l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-decyloxyphenyl]-2-naphtoïque et l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hexyloxyphenyl]-2-naphtoïque.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que le composé rétinoïde est l'adapalène.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le composé anti-irritant est le sel de potassium de l'acide 18 β -glycyrrhétinique.
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un gel.
9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la concentration en composé rétinoïde est comprise entre 0,001% et 10%, préférentiellement entre 0,01% et 5% et, plus préférentiellement, entre 0,05% et 2% en poids du poids total de la composition.
10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la concentration en composé rétinoïde est égale à 0,1%.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la concentration en composé rétinoïde est égale à 0,3%.
12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la concentration en composé anti-irritant est comprise entre 0,01% et 10%, préférentiellement entre 0,1% et 7%.
13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes à titre de médicament.
14. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 12 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération cellulaire notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, papulopustuleuse, papulocomédoniennes, nodulokystiques, les acnés conglobata, les acnés chéloïdes de la nuque, les acnés miliaires récidivantes, les acnés nécrotiques, les acnés neonatorum, les acnés professionnelles, les acnés rosacées, les acnés séniles, les acnés solaires et les acnés médicamenteuses.
15. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 12 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter les acnés vulgaires.
16. Utilisation cosmétique d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour le traitement des peaux à tendance acnéique ou pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux.

1/3

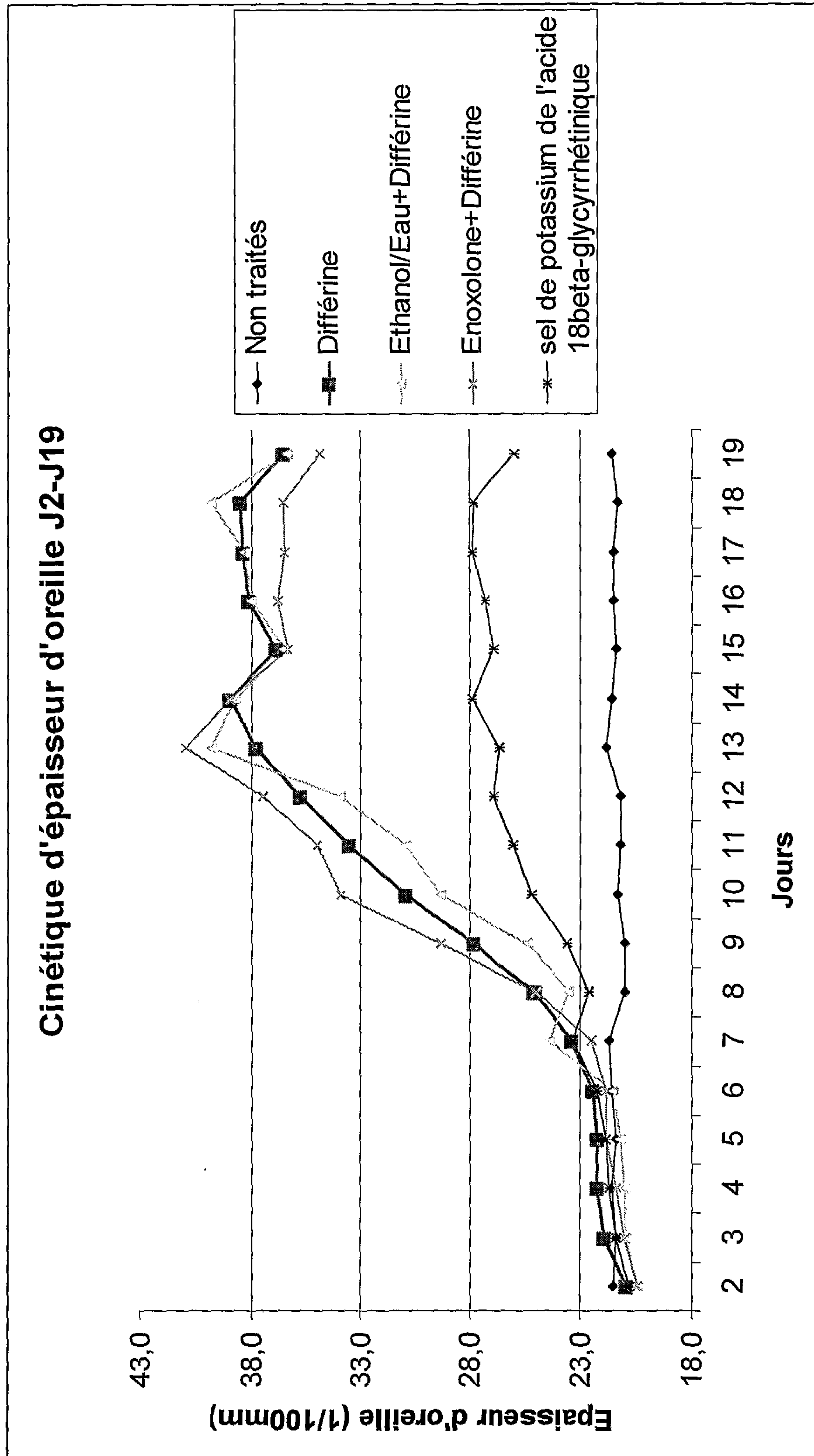
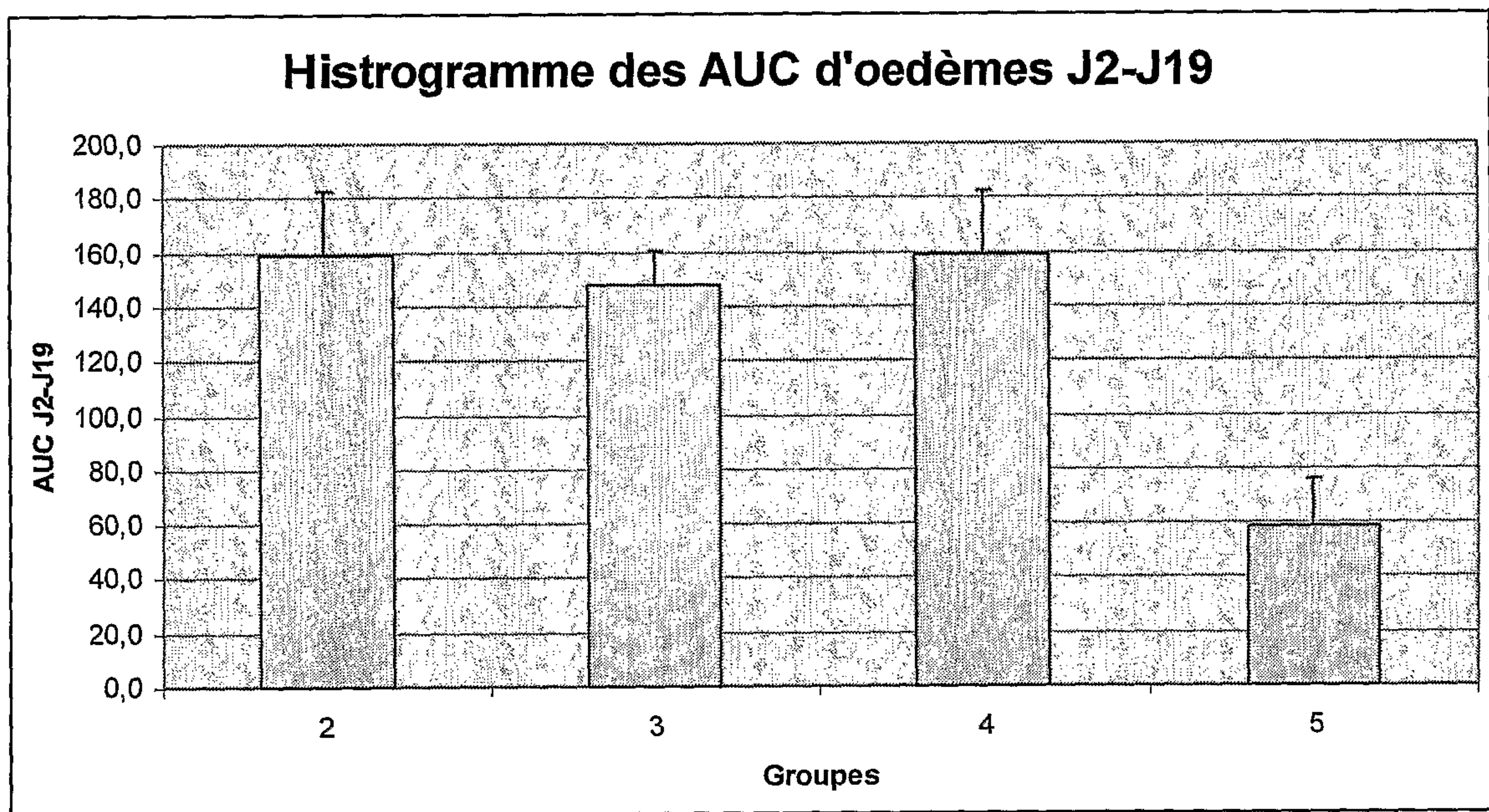
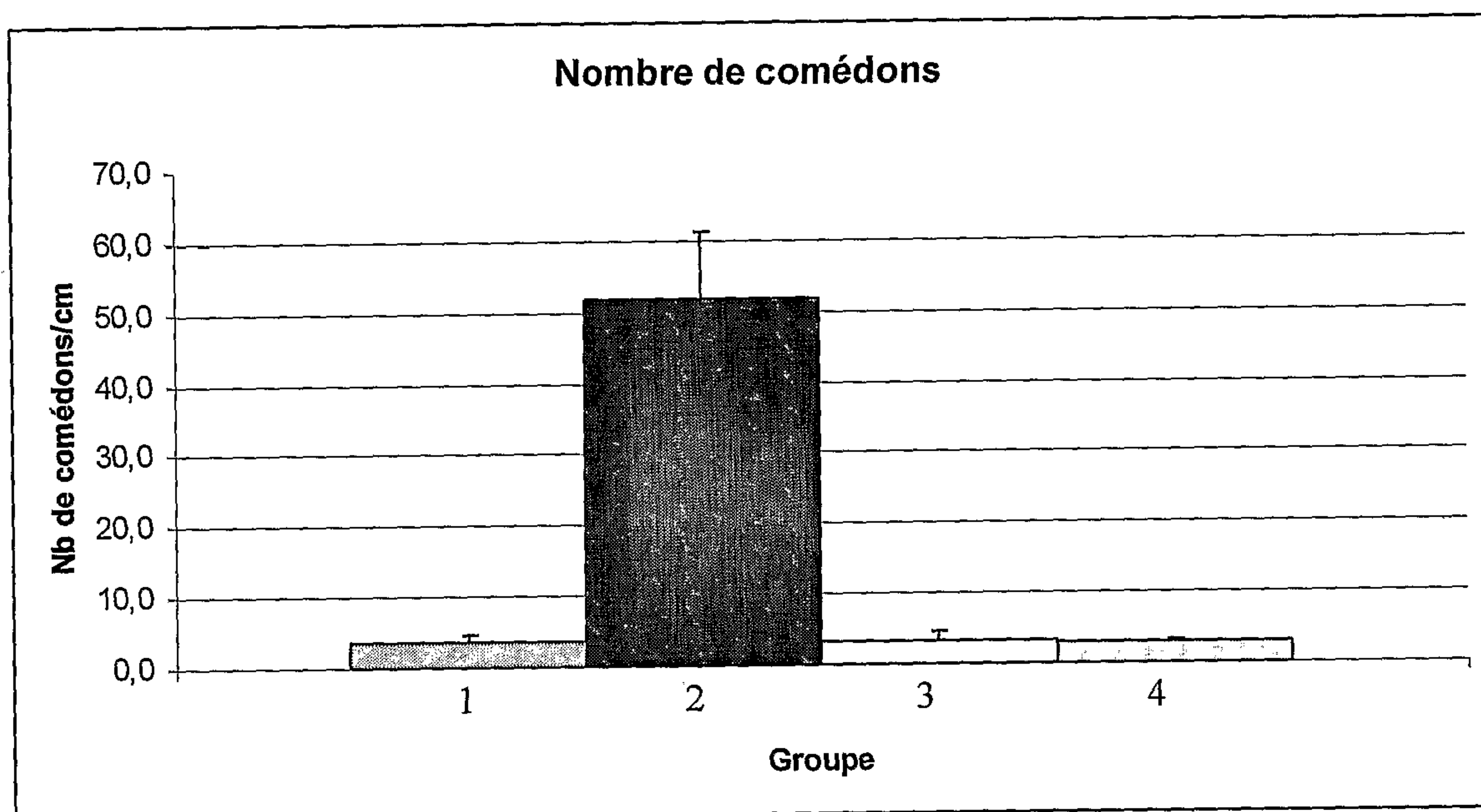


FIGURE 1

2/3

**FIGURE 2**

3/3

**FIGURE 3**