

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 910 320

②① N° d'enregistrement national : **06 55783**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 31/192** (2006.01), A 61 K 9/107, 47/08, 8/368,
8/33, A 61 P 17/00, A 61 Q 19/00, 7/02

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 21.12.06.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 27.06.08 Bulletin 08/26.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : GALDERMA RESEARCH & DEVELO-
PMENT, S.N.C. Société en nom collectif — FR.

⑦② Inventeur(s) : MALLARD CLAIRE, LOUIS FABIENNE
et WILLCOX NATHALIE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤④ EMULSION COMPRENANT AU MOINS UN RETINOÏDE ET DU PEROXYDE DE BENZOLE.

⑤⑦ L'invention se rapporte à une composition sous forme
d'émulsion comprenant, dans un milieu physiologiquement
acceptable, au moins un rétinoïde et du peroxyde de ben-
zoyle dispersé, à son procédé de préparation et à son utili-
sation en cosmétique et en dermatologie.

FR 2 910 320 - A1



L'invention se rapporte à une composition sous forme d'émulsion comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinoïde et du peroxyde de benzoyle dispersé.

5 L'utilisation de plusieurs classes de principes actifs est un outil thérapeutique auquel il est fréquemment fait recours, notamment pour le traitement de désordres dermatologiques.

En effet, différents antifongiques comme les dérivés allylamines, les triazoles, les antibactériens ou antimicrobiens comme par exemple les antibiotiques, les quinolones et les imidazoles, sont classiquement associés dans le traitement de maladies
10 dermatologiques. Il est également connu d'utiliser les peroxydes, les vitamines D et les rétinoïdes pour le traitement topique de diverses pathologies liées à la peau ou les muqueuses, en particulier l'acné.

La combinaison de plusieurs traitements locaux (antibiotiques, rétinoïdes, peroxydes, zinc) est également utilisée en dermatologie pour permettre d'augmenter l'efficacité des principes actifs et de diminuer leur toxicité (Cunliffe W.J., *J. Dermatol. Treat.*, 2000, 11
15 (suppl2), S13-S14).

L'application multiple de différents produits dermatologiques peut être assez lourde et astreignante pour le patient.

20 On comprend donc l'intérêt de chercher à obtenir un nouveau traitement efficace sur les affections dermatologiques dans une composition stable offrant une bonne cosméticité, permettant une application unique et une utilisation agréable pour le patient.

Parmi cette panoplie de thérapeutiques proposée à l'homme du métier, rien ne l'encourageait à associer, dans la même composition, le peroxyde de benzoyle et un
25 rétinoïde.

Toutefois, la formulation d'une telle composition pose plusieurs problèmes.

Tout d'abord, l'efficacité du peroxyde de benzoyle est liée à sa décomposition lorsqu'il est mis en contact avec la peau. En effet, ce sont les propriétés oxydantes des radicaux libres
30 produits lors de cette décomposition qui conduisent à l'effet désiré. Aussi, afin de maintenir au peroxyde de benzoyle une efficacité optimale, il est important de prévenir sa décomposition avant utilisation, c'est à dire durant le stockage.

Or le peroxyde de benzoyle est un composé chimique instable qui rend difficile sa
35 formulation dans des produits finis.

La solubilité et la stabilité du peroxyde de benzoyle ont été étudiées par Chellquist *et al.* dans l'éthanol, le propylène glycol et différents mélanges de polyéthylène glycol 400 (PEG 400) et d'eau (Chellquist E.M. et Gorman W.G., *Pharm. Res.*, 1992, Vol 9: 1341-1346).

Le peroxyde de benzoyle est particulièrement soluble dans le PEG400 et l'éthanol comme

5 le montre le tableau suivant :

Solvant	Solubilité du peroxyde de benzoyle (mg/g)
PEG 400	39.6
Ethanol	17.9
Propylène Glycol	2.95
Propylène Glycol / Eau (75 :25)	0.36
Glycérine	0.15
Eau	0.000155

Ce document précise par ailleurs que la stabilité du peroxyde de benzoyle est fortement influencée par la composition chimique de la formulation et par la température de
10 stockage. Le peroxyde de benzoyle est extrêmement réactif et se dégrade en solution à basse température en raison de l'instabilité de sa liaison peroxyde.

Les auteurs constatent ainsi que le peroxyde de benzoyle en solution se dégrade plus ou moins rapidement dans tous les solvants étudiés en fonction du type de solvant et de sa concentration.

15 Les temps de dégradation du peroxyde de benzoyle dans le PEG 400 (0.5 mg/g), dans l'éthanol et dans le propylène glycol sont respectivement de 1,4 , 29 et 53 jours à 40 °C.

Une telle dégradation ne permet pas la préparation d'un produit destiné à la vente.

Il est connu par ailleurs que le peroxyde de benzoyle est plus stable dans l'eau et le
20 propylène glycol lorsqu'il est en suspension (ie sous forme dispersée), puisqu'il n'est pas dégradé après 90 jours de conservation dans ces solvants.

Ainsi, pour limiter le problème d'instabilité rapide du peroxyde de benzoyle en solution, il s'est avéré avantageux de formuler le peroxyde de benzoyle sous forme dispersée. Cependant, ce type de formulation n'est pas totalement satisfaisant dans la mesure où on
25 constate toujours une dégradation du peroxyde de benzoyle dans le produit fini.

Une autre difficulté à surmonter pour la préparation d'une composition comprenant à la fois du peroxyde de benzoyle et un rétinoïde est que la plupart des rétinoïdes est

particulièrement sensible à l'oxydation naturelle, à la lumière visible et aux ultra-violets, et le peroxyde de benzoyle étant un oxydant fort, la compatibilité chimique de ces composés dans une même formulation pose de nombreux problèmes de stabilité du point de vue physique et chimique.

5

Une étude de stabilité de deux rétinoïdes a été réalisée en combinant deux produits commercialisés, l'un contenant un rétinoïde (trétinoïne ou adapalène) et le second à base de peroxyde de benzoyle (*B. Martin et al., Br.J.Dermatol. (1998) 139, (suppl.52), 8-11*).

La présence de la formulation à base de peroxyde de benzoyle provoque une dégradation très rapide des rétinoïdes sensibles à l'oxydation : on mesure que 50% de la trétinoïne se dégrade en 2 heures, et 95% en 24 heures. Dans la composition dans laquelle le rétinoïde est l'adapalène, aucune dégradation de l'adapalène n'a été mesurée pendant 24 heures. Cette étude confirme que le peroxyde de benzoyle se dégrade et dégrade les rétinoïdes sensibles à l'oxydation au cours du temps en relarguant progressivement de l'acide benzoïque dans des produits finis.

10
15

Or il est clair que la dégradation du peroxyde de benzoyle et des rétinoïdes n'est pas souhaitable dans la mesure où elle nuit à l'efficacité de la composition les contenant.

20

Rien n'incitait à associer ces deux agents actifs afin d'obtenir une composition stable de type émulsion sachant qu'il était usuellement connu que la présence du peroxyde de benzoyle déstabilisait chimiquement et physiquement ce type de composition.

25

La formulation en émulsion « légère » du peroxyde de benzoyle et d'un rétinoïde est avantageuse pour les traitements topiques, tels que celui de l'acné, car tout en apportant l'émollience, elle évite notamment de laisser subsister un toucher trop gras sur la peau.

Par émulsion légère on entend une émulsion contenant une faible proportion de phase grasse, la phase aqueuse restant majoritaire.

30

Or, une autre difficulté à surmonter pour la préparation d'une telle composition comprenant notamment des actifs dispersés tels que l'Adapalène et le peroxyde de benzoyle est la sédimentation des actifs. Car si le toucher final d'une telle formulation est évidemment lié au sens de l'émulsion et à sa composition, une émulsion légère sera plutôt orientée H/E et les corps gras tels que la vaseline, les cires et huiles minérales seront limités, la viscosité jouant un rôle important. Ainsi une émulsion légère sera préférentiellement fluide voire pulvérisable. Dans le cas d'une émulsion plus visqueuse, les épaississants de la phase grasse tels que les alcools et esters gras solides seront

35

fortement diminués au profit de gélifiants dans la phase aqueuse. Or la plupart des gélifiants de la phase aqueuse sont déstabilisés par l'acide benzoïque libéré lors de la dégradation du peroxyde de benzoyle.

En effet, les agents épaississants les plus couramment utilisés pour la formulation de gels avec du peroxyde de benzoyle sont les polymères d'acide acrylique (Carbomer) et les celluloses seules ou associées à des silicates.

Or, l'utilisation de carbomères dans des compositions de type gel aqueux ne donne pas de bons résultats en terme de stabilité chimique du peroxyde de benzoyle et en terme de stabilité rhéologique. Comme décrit par Bollinger (Bollinger, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, vol 5), il a été observé une perte de 5 à 20% de peroxyde de benzoyle au bout de 2 mois à 40°C selon le neutralisant du carbomère utilisé. De plus, la libération d'acide benzoïque provoque la dépolymérisation des carbomères, donnant une chute de viscosité pouvant entraîner un déphasage.

Cette instabilité des gels de peroxyde de benzoyle nuit à leur efficacité et à leur cosméticité et il est fortement probable qu'on la retrouve dans les émulsions gélifiées.

Par ailleurs, un produit fini, en particulier lorsqu'il s'agit de compositions pharmaceutiques ou cosmétiques, doit conserver tout au long de sa durée de vie des critères physico-chimiques précis permettant de garantir sa qualité pharmaceutique ou cosmétique, respectivement. Parmi ces critères, il est nécessaire que les propriétés rhéologiques soient conservées. Elles définissent le comportement et la texture de la composition lors de l'application, mais aussi les propriétés de libération du principe actif [Rapport commission SFSTP 1998] et l'homogénéité du produit lorsque les principes actifs y sont présents à l'état dispersé.

Il existe donc le besoin de disposer d'une crème ou d'une émulsion fluide type lotion physiquement et chimiquement stable comprenant du peroxyde de benzoyle et un rétinoïde.

Or, la Demanderesse a réalisé une composition satisfaisant ce besoin sous forme d'une émulsion qui comprend du peroxyde de benzoyle dispersé, notamment sous forme libre ou encapsulée, au moins un rétinoïde, au moins un émulsionnant, et, lorsqu'elle est gélifiée, un gélifiant pH-indépendant et ayant une bonne stabilité physique, c'est-à-dire ne présentant pas de chute de viscosité dans le temps et à des températures comprises entre 4 et 40°C, et maintenant une bonne stabilité chimique des deux actifs (peroxyde de benzoyle et rétinoïde), c'est-à-dire qu'on ne constate pas de dégradation des actifs dans le temps et à des températures comprises entre 4 et 40°C.

La Demanderesse a également découvert de manière surprenante que l'on pouvait obtenir une parfaite dispersion des principes actifs en suivant un procédé de préparation particulier. Ce procédé de préparation permet d'obtenir une granulométrie optimale et une
5 dispersion homogène des deux actifs dans la composition, tout en garantissant la stabilité physique du produit.

L'invention se rapporte donc à une composition sous forme d'émulsion comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinoïde et du peroxyde de
10 benzoyle.

Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique et notamment sous forme d'émulsions de consistance liquide (notamment compatible avec une présentation de type
15 lingettes imprégnées) ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou d'émulsions de consistance molle, semi-liquide ou semi-solide du type crème.

L'homme du métier veillera à choisir les excipients constituant les compositions selon
20 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.

La demanderesse a en particulier réalisé une émulsion comprenant :

- un rétinoïde et le peroxyde de benzoyle, notamment sous forme libre ou encapsulée ;
- 25 - au moins une phase hydrophile;
- au moins une phase grasse ;
- au moins un émulsifiant.

La composition selon l'invention peut notamment comprendre, outre au moins un rétinoïde,
30 du peroxyde de benzoyle et au moins un émulsifiant, un ou plusieurs des ingrédients suivants :

- a) un ou plusieurs agents gélifiants ou agents de suspension et/ou gélifiants émulsifiants pH indépendants,
- b) un ou plusieurs agents chélatants,
- 35 c) un ou plusieurs agents mouillants,
- d) un ou plusieurs excipients lipophiles composant la phase grasse,

- e) une phase aqueuse,
- f) un ou plusieurs additifs.

- 5 On entend par émulsion, un système liquide comportant deux fluides insolubles ou peu solubles l'un dans l'autre, et dans lequel un des fluides se disperse dans l'autre en particules microscopiques. De préférence, les émulsions utilisées comprennent au moins un émulsionnant, une phase hydrophile, de préférence aqueuse, polaire et une phase grasse non polaire. De préférence, elles se présentent sous forme d'émulsions « huile
- 10 dans l'eau » (H/E), ou « eau dans l'huile » (E/H).
De préférence, l'émulsionnant utilisé est distinct des tensioactifs mouillants.

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

- 15 Une crème est une formule qui contient de l'eau et de l'huile, et est stabilisée avec un émulsionnant. Les crèmes lipophiles sont des émulsions dites « eau dans l'huile » (E/H), les crèmes hydrophiles sont appelées émulsions « huile dans l'eau » (H/E). Les crèmes E/H ont généralement des bases absorbantes (vaseline, cérésine, lanoline...). Les crèmes
- 20 H/E ont pour base des mono-, di- et triglycérides d'acides gras ou d'alcools gras avec du savon, des sulphates alkyles ou des éthers de polycyclols alkyles utilisés comme émulsionnants.

- Les crèmes peuvent recréer un film hydrolipidique perturbé ou réhydrater la couche cornée grâce à leur pouvoir occlusif. Elles peuvent également servir de nettoyants
- 25 protecteurs ou de véhicules pour transporter des substances thérapeutiques.

La composition selon l'invention est de préférence sous la forme d'une émulsion huile dans eau (H/E).

- 30 Pour obtenir cette stabilisation indispensable, on introduit un émulsionnant qui réduit la tension de surface entre les deux phases. Parce qu'elles correspondent aux besoins physiologiques de la peau, et permettent de faire pénétrer uniformément les substances solubles dans l'eau comme celles qui sont solubles dans l'huile, les émulsions ont un rôle important dans les produits dermatologiques et cosmétiques.
- 35 Les concentrations préférées en émulsionnants sont comprises entre 0,001 et 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. De préférence encore la concentration

est comprise entre 1 et 15% et de manière préférée entre 3 et 11% en poids par rapport au poids total de la composition.

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

10 Le pouvoir émulsifiant des émulsionnants non-ioniques est étroitement lié à la polarité de la molécule. Cette polarité est définie par le HLB (Balance Hydrophile/Lipophile).

Une HLB élevée indique que la fraction hydrophile est prédominante, et, à l'inverse, une faible HLB indique que la partie lipophile est prédominante. Par exemple, des valeurs de
15 HLB supérieures à environ 10 correspondent à des tensioactifs hydrophiles.

Les émulsionnants peuvent être classés, selon leur structure, sous les termes génériques "ioniques" (anioniques, cationiques, amphotères) ou "non ioniques". Les émulsionnants non ioniques sont des émulsionnants qui ne se dissocient pas en ions dans l'eau et sont
20 donc insensibles aux variations de pH.

Les émulsionnants non ioniques sont particulièrement bien adaptés pour la préparation d'émulsions de type huile-dans-eau, objet de la présente invention. Ainsi, le système émulsionnant, composant de l'émulsion de l'invention, comprend au moins un
25 émulsionnant non ionique, à fraction prédominante hydrophile, c'est-à-dire présentant une HLB élevée, supérieure à environ 10.

On peut citer, à titre d'exemples d'émulsionnants non ioniques présentant une HLB élevée, les esters de sorbitan tels que le POE(20) sorbitan monooléate, vendu sous le
30 nom de « Tween 80 » (HLB=15) ; le POE(20) sorbitan monostéarate vendu sous le nom de « Tween 60 » (HLB=14.9) ; les éthers d'alcools gras tels que le POE (21) stéaryl ether (HLB= 15.5), ou le cetareth 20 vendu sous le nom de « Eumulgin B2 » par Cognis (HLB de 15,5) .

De préférence, lesdits émulsionnants non ioniques de haute HLB, présentent une HLB
35 comprise entre 10 et 18.

On citera, comme exemples de émulsionnants non ioniques de basse HLB (lipophiles), les esters de sorbitan, tels que le monostéarate de sorbitan (vendu sous le nom de Span 60 par Uniquema), les esters de glycérol (vendu sous le nom de Cutina GMSVPH par Cognis) tels que le monostéarate de glycérol (Cutina GMS de chez Cognis), le Speziol C18 pharma, Olepal isostéarique vendu par Gattéfosse, les esters de saccharose de basse HLB comme le distéarate de saccharose.

De préférence, lesdits émulsionnants non ioniques présentant de faible HLB, présentent une HLB inférieure à 10.

Les émulsionnants non ioniques peuvent être utilisés seuls ou en mélange de deux ou plusieurs d'entre eux pour former le système émulsionnant composant l'émulsion de l'invention.

De préférence, on utilisera, en tant que système émulsionnant un ou plusieurs couples "émulsionnant non ionique de haute HLB" / "émulsionnant non ionique de faible HLB", il pourra en particulier s'agir d'un système émulsionnant non ionique comprenant au moins un émulsionnant non ionique présentant une HLB supérieure à environ 10 et au moins un tensioactif non ionique présentant une HLB inférieure à environ 10.

Le ratio de chacun des deux émulsionnants formant le couple précité est déterminé le plus souvent par le calcul de la HLB requise de la phase grasse utilisée.

A titre d'émulsionnants préférés on peut citer des émulsionnants hydrophiles de type, Glyceryl Stéarate & PEG-100 Stéarate vendu sous le nom Arlacel 165FL® par la société Uniquema; le PEG 6 stéarate et PEG 32 stéarate vendu sous le nom de TEFOSE 1500 par Gattéfosse, des émulsionnants lipophiles de type esters de sucrose tels que le Glucate SS (methyl glucose sesquistéarate) et Glucamate SSE 20 (PEG 20 methyl glucose sesquistéarate) vendu par Amerchol, Polyoxyethylene (21) Stéaryl Ether vendu sous le nom Brij721® par la société Uniquema, le Cétéareth 20 vendu sous le nom d'Eumulgin B2PH par Cognis.

La composition selon l'invention contient au moins un rétinoïde. Par rétinoïde, on entend tout composé se liant aux récepteurs RAR et/ou RXR.

A titre d'exemple on peut citer comme rétinoïde, l'acide rétinoïque, la trétinoïne, le tazarotène ainsi que ceux décrits dans les brevets ou demandes de brevet suivants : US 4,666,941, US 4,581,380, EP 0 210 929, EP 0 232 199, EP 0 260 162, EP 0 292 348,

EP 0 325 540, EP 0 359 621, EP 0 409 728, EP 0 409 740, EP 0 552 282, EP 0 584 191, EP 0 514 264, EP 0 514 269, EP 0 661 260, EP 0 661 258, EP 0 658 553, EP 0 679 628, EP 0 679 631, EP 0 679 630, EP 0 708 100, EP 0 709 382, EP 0 722 928, EP 0 728 739, EP 0 732 328, EP 0 740 937, EP 0 776 885, EO 0 776 881, EP 0 823 903, EP 0 832 057, 5 EP 0 832 081, EP 0 816 352, EP 0 826 657, EP 0 874 626, EP 0 934 295, EP 0 915 823, EP 0 882 033, EP 0 850 909, EP 0 879 814, EP 0 952 974, EP 0 905 118, EP 0 947 496, WO98/56783, WO99/10322, WO99/50239, WO99/65872.

Par leur capacité à lier les récepteurs RAR et/ou RXR, les composés issus de la famille
10 des rétinoïdes benzonaphtaléniques tels que décrits dans la demande de brevet EP 0 199 636 sont également inclus dans l'invention.

Préférentiellement, on choisira les dérivés de l'acide naphtoïque et notamment :

- L'acide 6-(3-méthylphényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,
- L'acide 6-(4-tertiobutylphényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,
- 15 L'acide 6-(3-tertiobutylphényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,
- L'acide 6-(3,4-diméthoxyphényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,
- L'acide 6-(p-(1-adamantylthio)phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,
- L'acide 6-(3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl)-2-naphtoïque (adapalène) et son ester méthylique,
- 20 L'ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-tert-butyldiméthylsilyloxyphényl]-2-naphtoïque,
- L'ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]-2-naphtoïque,
- L'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]-2-naphtoïque,
- L'ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-décyloxyphényl]-2-naphtoïque,
- 25 L'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-décyloxyphényl]-2-naphtoïque,
- L'ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hexyloxyphényl]-2-naphtoïque,
- L'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hexyloxyphényl]-2-naphtoïque,
- L'ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-4-acétoxy-1-méthyl-2-naphtoïque,
- 30 L'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-4-hydroxy-1-méthyl-2-naphtoïque,
- L'ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-4-hydroxy-1-méthyl-2-naphtoïque,
- L'ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-1-méthyl-2-naphtoïque,
- 35 L'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-1-méthyl-2-naphtoïque,
- Le 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtalène méthanol,

- L'éthylamide de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque,
 Le morpholide de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque,
 L'ester méthylique de l'acide 6-[3-tert-butyl-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque,
 L'acide 6-[3-tert-butyl-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque,
 5 L'ester méthylique de l'acide 6-[3-(1,1-diméthyldécyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque,
 L'acide 6-[3-(1,1-diméthyldécyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque.

En particulier, on préférera l'adapalène ainsi que ses sels.

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

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

15

Bien entendu, la quantité des deux agents actifs, peroxyde de benzoyle et rétinoïde, dans la composition selon l'invention dépendra de l'association choisie et donc particulièrement du rétinoïde considéré et de la qualité du traitement désiré.

- 20 Les concentrations en rétinoïde préférées sont comprises entre 0,0001 et 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

- De manière préférée, dans le cas de l'adapalène, la composition selon l'invention comprend entre 0.001 et 5% et avantageusement entre 0.01 et 1 % en poids d'adapalène par rapport au poids total de la composition, préférentiellement entre 0.01 et 0.5%, de
 25 préférence, entre 0.1 et 0.4 % en poids d'adapalène, encore plus préférentiellement 0.3 % en poids d'adapalène.

- Le peroxyde de benzoyle pourra aussi bien être utilisé sous la forme libre ou bien sous une forme encapsulée par exemple sous forme adsorbée sur, ou absorbée dans tout
 30 support poreux. Il peut s'agir par exemple de peroxyde de benzoyle encapsulé dans un système polymérique constitué de microsphères poreuses, comme par exemple des microéponges vendues sous le nom de Microsponges P009A Benzoyle peroxyde par la société Cardinal Health.

- 35 Pour donner un ordre de grandeur, la composition selon l'invention comprend avantageusement entre 0,0001 et 20 % en poids de peroxyde de benzoyle et entre

0,0001 et 20 % en poids de rétinoïde par rapport au poids total de la composition, et de préférence, respectivement, entre 0,025 et 10 % en poids de peroxyde de benzoyle et entre 0,001 et 10 % en poids de rétinoïde par rapport au poids total de la composition.

- 5 Par exemple, dans les compositions pour le traitement de l'acné, le peroxyde de benzoyle est utilisé, de préférence, à des concentrations allant de 2 à 10 % en poids et plus particulièrement de 2,5 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition. Le rétinoïde est quant à lui utilisé dans ce type de composition à des concentrations allant généralement de 0,01 à 1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

10

De façon avantageuse, la granulométrie du rétinoïde et du peroxyde de benzoyle est telle qu'au moins 80% en nombre des particules, et de préférence au moins 90% en nombre des particules, ont un diamètre inférieur à 25 μm et au moins 99% en nombre des particules ont un diamètre inférieur à 100 μm .

15

Les compositions de l'invention peuvent comprendre un ou plusieurs agents mouillants dans des concentrations allant de 0,001 à 20 %, préférentielles de 0,1% à 10% et plus préférentiellement allant de 2 à 7 % en poids par rapport au poids total de la composition. Ils doivent être non solubilisants des actifs au pourcentage utilisé, ne pas provoquer de réactions exothermiques néfastes pour le peroxyde de benzoyle, aider à la bonne dispersion des actifs et avoir des propriétés anti-mousses.

20

Le pouvoir mouillant est la tendance d'un liquide à s'étaler sur une surface solide. En diminuant la tension superficielle, les agents mouillants permettent un plus grand étalement du liquide et aident ainsi à la dispersion des particules solides de rétinoïdes et de peroxyde de benzoyle.

25

De préférence, il s'agit de tensioactifs ayant une HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) de 7 à 9, ou bien des tensioactifs non ioniques de type copolymères polyoxyéthylénés et/ou polyoxypropylénés. De préférence, les agents mouillants sont sous forme liquide de manière à s'incorporer aisément dans la composition sans qu'il soit nécessaire de la chauffer.

30

Parmi les agents mouillants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés de la famille des Synperonics et plus particulièrement le Synperonic PE/L44 et/ou le Synperonic PE/L62 ou des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipélarionate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol, le docussate de sodium.

35

L'agent mouillant particulièrement préféré est le propylène glycol et le Synperonic PE/L44.

5 Selon l'invention, d'une manière avantageuse, l'émulsion comprenant le peroxyde de benzoyle et un rétinol comprend au moins de l'eau et peut également comprendre un agent propénétrant et/ou un agent mouillant.

10 La composition selon l'invention comprend également une phase grasse. Cette phase grasse peut comprendre par exemple, les huiles végétales, minérales, animales ou synthétiques, des huiles de silicones, et leurs mélanges.

Comme exemple d'huile minérale, on peut citer par exemple des huiles de paraffine de différentes viscosités telles que le Primol 352®, le Marcol 82®, Marcol 152® vendus par la société Esso.

15 Comme huile végétale, on peut citer l'huile d'amande douce, l'huile de palme, l'huile de soja, l'huile de sésame, l'huile de tournesol.

20 Comme huile animale, on peut citer la lanoline, le squalène, l'huile de poisson, l'huile de vison avec comme dérivé le squalane vendu sous le nom Cosbiol® par la société Laserson.

25 Comme huile synthétique, on peut citer un ester tel que le cétéaryl isononanoate comme le produit vendu sous le nom de Cetiol SN® par la société Cognis France, le diisopropyl adipate comme le produit vendu sous le nom de Ceraphyl 230® par la société ISF, le palmitate d'isopropyle comme le produit vendu sous le nom de Crodamol IPP® par la société Croda, le diisopropyl adipate vendu sous le nom de Crodamol DA par la société Croda, le caprylique/caprique triglycéride tel que Miglyol 812® vendu par la société Hüls / Univar.

30 Comme huile de silicone volatile ou non volatile, on peut citer des diméthicones comme les produits vendus sous le nom de Dow Corning 200 fluid® ou Q7-9120 silicone fluid 20cst, une cyclométhicone comme le produit vendu sous le nom de Dow Corning 244 fluid® par la société Dow Corning ou le produit vendu sous le nom le Mirasil CM5® par la
35 société SACI-CFPA.

On pourra également mettre des corps gras solides tel que des cires naturelles ou synthétiques. Dans ce cas, l'homme du métier adaptera la température de chauffage de la préparation en fonction de la présence ou non de ces solides.

- 5 Pour la composition selon l'invention, les huiles synthétiques et plus particulièrement le Miglyol 812® sont préférés.

La phase hydrophile de l'émulsion selon l'invention est de préférence aqueuse et donc peut comprendre de l'eau. Cette eau peut être notamment une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou une eau thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de
10 Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

Ladite phase aqueuse peut être présente à une teneur comprise entre 10 et 90 % en
15 poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 20 et 80 % en poids.

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

25 A titre d'agent chélatant préféré, on peut citer l'acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA) vendu notamment sous le nom Titriplex III®.

A titre d'exemple non limitatif de gélifiants ou agents de suspension pouvant entrer dans les compositions selon l'invention, on peut citer les carbomères dits non sensibles aux
30 électrolytes, vendus sous le nom, d'Ultrez 20®, 1382 ou de Carbopol ETD2020® par la société BF Goodrich, les polysaccharides avec à titre d'exemples non limitatifs la gomme de xanthane telle que le Xantural180® vendu par la société Kelco, la gomme guar, les chitosans, la cellulose et ses dérivés tel que l'hydroxypropylméthylcellulose en particulier le produit vendu sous le nom de Methocel E4 premium par la société Dow Chemical ou
35 l'hydroxyéthylcellulose, en particulier, le produit vendu sous le nom de Natrosol HHX 250® par la société Aqualon, la famille des aluminium magnésium silicates tel que le

Veegum K vendu par la société Vanderbilt ,les carraghénanes, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymer vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylque et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%)), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges et les gélifiants de la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel 600 par la société Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic,.

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600 ou le Sepigel 305 ou leurs mélanges.

15

Le gélifiant tel que décrit ci-dessus peut être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,001 à 15 % et, plus préférentiellement, allant de 0,15 à 5 %.

La composition peut comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, tel que des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'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 auto-bronzants tels que la DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne. 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.

On peut citer à titre d'exemples de conservateurs le chlorure de benzalkonium, le bronopol, la chlorhexidine, le chlorocrésol et ses dérivés, l'alcool éthylique, l'alcool phénéthylque, le phénoxyéthanol, le sorbate de potassium, la diazolidinylurée, le chlorure

de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples d'agents humectants, la glycérine et le sorbitol.

5

En particulier, l'invention concerne également une composition pharmaceutique ou cosmétique pour application topique sur la peau, les phanères ou les muqueuses, sous forme d'une émulsion comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable (exprimé en pourcentage en poids) :

10

- de 0.001 et 5%, préférentiellement 0,01% à 0,5% d'un dérivé de l'acide naphtoïque ;
- de 0,025 à 10 %, préférentiellement 2 à 10% de peroxyde de benzoyle ;
- de 30% à 95% préférentiellement 50% à 85% d'eau;
- de 0,01% à 15% préférentiellement 0.15% à 5% d'agents gélifiants et/ ou de suspension ;

15

- de 0,01% à 1,5% préférentiellement 0,05% à 0.1% d'agents chélatants ;
- de 0,1% à 10% préférentiellement 2% à 7% d'un agent mouillant ;
- de 1% à 15% préférentiellement 3% à 11% d'émulsifiants;
- de 2% à 50% préférentiellement 5% à 30% de phase grasse ;

20

- de 0% à 3% préférentiellement 0% à 1% d'agents conservateurs ;

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

25

L'invention se rapporte également à l'utilisation de la nouvelle composition telle que décrite précédemment en cosmétique et en dermatologie.

De part l'activité kératolytique, bactéricide et anti-inflammatoire du peroxyde de benzoyle et l'activité marquée des rétinoïdes dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, les compositions de l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines thérapeutiques suivants :

30

- 1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle, l'hydradenite suppurative,

35

- 2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),
- 5 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent
- 10 également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation telles que les folliculites,
- 4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes, le molluscum contagiosum, et l'épidermodysplasie
- 15 verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des kératoses actiniques,
- 5) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique, ou pour réduire les pigmentations, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,
- 20 6) pour traiter de manière préventive ou curative les troubles de la cicatrisation, les ulcères cutanés, pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,
- 7) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,
- 25 8) dans le traitement de toute affection d'origine fongique au niveau cutané tel que le tinea pedis et le tinea versicolor,
- 9) dans le traitement d'affections dermatologiques à composante immunologique,
- 10) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V., et
- 30 11) dans le traitement d'affections dermatologiques liées à une inflammation ou une infection des tissus environnants le follicule pileux, notamment dues à une colonisation ou infection microbienne notamment l'impétigo, la dermite seborrhéique, la folliculite, le sycosis barbae ou impliquant tout autre agent bactérien ou fongique.
- 35

Les compositions selon l'invention sont particulièrement adaptées au traitement, de manière préventive ou curative, des acnés vulgaires.

Un objet de l'invention se rapporte également à la préparation d'une composition
5 pharmaceutique destinée à la prévention et/ou au traitement des affections dermatologiques liées à des désordres de la différenciation et/ou de la prolifération cellulaire et/ou de la kératinisation, de préférence les acnés vulgaires.

Les compositions selon l'invention trouvent également une application dans le domaine
10 cosmétique, en particulier pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

15 Les compositions selon l'invention trouvent aussi une application dans l'hygiène corporelle et capillaire.

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

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'une composition telle que décrite précédemment. Un tel procédé est caractérisé en ce qu'il comprend une étape de mélange d'un milieu physiologiquement acceptable avec au moins un dérivé de l'acide
25 naphthoïque et du peroxyde de benzoyle.

L'introduction des autres excipients et additifs éventuels se fera en fonction de la nature chimique des composés et de la forme galénique choisie.

La préparation d'une composition selon l'invention se fait en 7 à 10 étapes

30 D'une manière générale, la préparation d'une composition selon l'invention se fait ainsi selon le procédé suivant:

- a) mélange d'au moins un rétinoïde avec de l'eau, jusqu'à parfaite dispersion, afin d'obtenir la phase active 1;
- 35 b) mélange du peroxyde de benzoyle avec de l'eau, jusqu'à parfaite dispersion, afin d'obtenir la phase active 2;

- c) mélange d'au moins un composé hydrophile avec de l'eau, afin d'obtenir la phase aqueuse ;
 - d) mélange d'au moins un émulsionnant avec un composé lipophile afin d'obtenir la phase grasse ;
 - 5 e) introduction de la phase grasse obtenue en d) dans la phase aqueuse obtenue en c) afin d'obtenir une émulsion ;
 - f) introduction des phases actives 1 et 2 respectivement obtenues en a) et b) dans l'émulsion obtenue en e).
- 10 De manière préférée, la préparation d'une composition selon l'invention se fait ainsi selon le procédé suivant:
- a) Le rétinoïde (de préférence l'adapalène) est mélangé avec au moins un agent mouillant dans de l'eau, jusqu'à parfaite dispersion de l'actif, afin d'obtenir la phase active 1 ;
 - 15 b) Le peroxyde de benzoyle est mélangé avec au moins un agent mouillant, dans de l'eau, jusqu'à parfaite dispersion, afin d'obtenir la phase active 2;
- c) On solubilise dans l'eau à chaud optionnellement, un agent chélatant, un ou plusieurs conservateurs et les additifs hydrophiles non thermosensibles. Optionnellement, un ou
- 20 plusieurs agents gélifiants sont dispersés dans l'eau sous agitation, éventuellement à chaud, et on maintient l'agitation et éventuellement le chauffage jusqu'à homogénéité pour obtenir la phase aqueuse ;
- d) On mélange à chaud au moins un émulsionnant, avec des huiles et/ou des corps gras
- 25 solides, optionnellement avec des conservateurs et les additifs lipophiles non thermosensibles jusqu'à homogénéité afin d'obtenir la phase grasse ;
- e) Ladite phase grasse obtenue en d) est introduite dans la phase aqueuse obtenue en c) afin d'obtenir une émulsion ;
- 30 f) lesdites phases actives 1 et 2 respectivement obtenues en a) et b) sont introduites dans l'émulsion obtenue en e) afin d'obtenir l'émulsion active ;
- g) Si nécessaire, un agent de neutralisation du gélifiant est introduit dans l'émulsion
- 35 obtenue en f)) afin d'obtenir le pH désiré,

h) Si nécessaire, les additifs thermosensibles sont ajoutés ;

i) Optionnellement le copolymère d'acrylamide de sodium et d'acrylamino-2-méthylpropane sulphonate en dispersion à 40% dans l'isohéxadécane et le polysorbate 80 ;

j) Si nécessaire un complément d'eau est ajouté.

Plus précisément, le procédé de préparation de la composition selon l'invention comprend les étapes suivantes:

Etape a: Préparation de la phase active 1:

Dans un bêcher annexe de taille adéquate on mélange, le principe actif 1- le rétinoïde (de préférence l'adapalène), une partie de l'eau purifiée, les agents humectants et mouillants (type glycérine, sorbitol), les tensioactifs mouillants (type Synperonic PE/L62, Synperonic PE/L44, propylène glycol) et placé dans un bain marie et sous agitation ;

Etape b: Préparation de la phase active 2:

Dans un bêcher annexe de taille adéquate on mélange, le principe actif 2 - le peroxyde de benzoyle, une partie de l'eau purifiée, les agents humectants et mouillants (type glycérine, sorbitol), les tensioactifs mouillants (type Synperonic PE/L62, Synperonic PE/L44, propylène glycol) on place dans un bain marie et l'on disperse sous agitation en vérifiant la température;

Etape c: Préparation de la phase aqueuse:

Dans le bêcher de réception on mélange le reste d'eau purifiée, l'agent chélatant (type EDTA), éventuellement les conservateurs (type méthyl parabène), les éventuels additifs hydrophiles non thermosensibles. On chauffe entre 60 °C et 85 °C selon le type d'excipient sous agitation jusqu'à parfaite homogénéité. Optionnellement, le ou les gélifiants (type Carbopol, Pemulen TR1, Xantural, Methocel à l'exception du polyacrylamide) sont ajoutés sous agitation qui est maintenue ainsi que le chauffage jusqu'à parfaite homogénéité.

Etape d : Préparation de la phase grasse :

Dans un bêcher annexe, les émulsifiants lipophiles (type Glucate SS, Glucamate SSE 20, Brij 721, Téfose 1500, Eumulgin B2 PH), les composés huileux (type olépal isostérique,

Cetiol SN, Crodamol DA, Speziol C18, Miglyol 812, Cosbiol), les éventuels additifs lipophiles non thermosensibles et éventuellement les conservateurs (type phénoxyéthanol, propyl parabène) sont mélangés. Le mélange est porté entre 60°C et 80°C jusqu'à parfaite homogénéité.

5

Etape e : Emulsification :

A une température entre 60°C et 80°C sous agitation, la phase grasse est introduite dans la phase aqueuse afin de réaliser l'émulsification. Le chauffage est maintenu 5 minutes, puis le produit est laissé à refroidir doucement. L'agitation est réglée en fonction de la viscosité. A partir de 50°C on peut introduire le silicone volatile si ce dernier est présent dans la composition.

10

Etape f : Incorporation des phases actives 1 et 2 :

A 30°C maximum on introduit sous agitation les phases actives 1 et 2 l'une après l'autre. Maintenir l'agitation jusqu'à parfaite homogénéité.

15

Etape g (optionnelle): Neutralisation :

A 30°C maximum l'agent de neutralisation du gélifiant (type triéthanolamine ou solution d'hydroxyde de sodium à 10%) ou le tampon pH est introduit si nécessaire, jusqu'au pH désiré. Le produit prend alors une consistance plus épaisse. A la fin de la fabrication, le pH est à nouveau vérifié. Si nécessaire, l'ajustement à 100% en eau est effectué. Le produit est homogénéisé une dernière fois afin de s'assurer de la bonne dispersion des principes actifs Adapalène et peroxyde de benzoyle (observation microscopique révélant une dispersion homogène et sans agrégats),.

20

25

Etape h (optionnelle): Ajout des autres additifs :

A 30°C maximum on introduit sous agitation les éventuels additifs. Maintenir l'agitation jusqu'à parfaite homogénéité.

Etape i (optionnelle): Ajout du polyacrylamide:

A 30°C maximum, on introduit sous agitation le polyacrylamide. Maintenir l'agitation jusqu'à parfaite homogénéité ;

30

Etape j : Correction de la perte en eau :

On calcule la perte en eau lors de la réalisation du produit et on rajoute sous agitation l'eau perdue, on maintient l'agitation jusqu'à parfaite homogénéité.

35

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

- Les exemples de formulations ci-dessous permettent d'illustrer les compositions selon l'invention, sans toutefois en limiter la portée. Des exemples de procédés de préparation des compositions selon l'invention, mentionnés à titre non limitatif.

Exemple 1 : Formulation de type crème contenant de l'adapalène à 0,1% et du peroxyde de benzoyle à 2.5%

La formule est préparée selon le mode opératoire décrit plus haut

	Constituants	Teneur (% m/m)
15	Péroxyde de benzoyle	2,50
	Adapalène	0,10
	Propylène glycol	4,00
	Synperonic PE/L44	0,20
	Docusate de sodium	0,05
20	Propylène glycol	2,00
	Titriplex III	0,10
	Carbopol Ultrez 20	0,40
	Glycérine	3,00
	Glucamate SSE 20	3,50
25	Glucate SS	3,50
	Cosbiol	6,00
	Mirasil CM5	13,00
	Eau purifiée	qsp 100
	Triéthanolamine	qsp pH 5,5±0,5
30		

Exemple 2 : Formulation de type crème contenant de l'adapalène à 0,3% et et du peroxyde de benzoyle à 5%

- La formule est préparée selon le mode opératoire décrit plus haut

	Constituants	Teneur (% m/m)
	Péroxyde de benzoyle	5,00
	Adapalène	0,30
40	Dipropylène glycol	5,00
	Synperonic PE/L44	0,20
	Glycérine	7,00
	Xantural 180	0,40
	Eumulgin B2 PH	3,00
45	Arlacel 165FL	3,00
	Speziol C18 Pharma	2,00

	Mygliol 812 N	7,00
	Mirasil CM5	6,00
	Simulgel 600 PHA	2,50
	Eau purifiée	qsp 100
5	Tampon acide succinique+	
	Hydroxyde de sodium	qsp pH 5,5±0,5

10 **Exemple 3 Formulation de type crème contenant de l'adapalène à 0,1% et du peroxyde de benzoyle à 5%**

La formule est préparée selon le mode opératoire décrit plus haut

	Constituants	Teneur (% m/m)
15	Péroxyde de benzoyle	5,00
	Adapalène	0,10
	Propylène glycol	6,00
	Synperonic PE/L44	0,20
	Titriplex III	0,10
20	Glycérine	7,0
	Veegum K	0,20
	Natrosol HHX	0,20
	Eumulgin B2 PH	3,0
	Speziol C18 pharma	2,0
25	Miglyol 812 N	7,0
	Arlacel 165FL	3,0
	Mirasil CM5	6,0
	Simulgel 600	2,0
	Eau purifiée	qsp 100
30	Tampon acide citrique+	
	Sodium citrate	qsp pH 5,5±0,5

35 **Exemple 4 : Formulation de type lotion contenant de l'adapalène à 0,3% et du peroxyde de benzoyle à 1%**

La formule est préparée selon le mode opératoire décrit plus haut

	Constituants	Teneur (% m/m)
40	Péroxyde de benzoyle	1,00
	Adapalène	0,30
	Ethoxydiglycol	3,00
	Synperonic PE/L44	0,20
	Méthyl parabène	0,15
45	Brij 721	3,00
	Arlacel 165FL	3,00
	Propyl parabène	0,05
	Cosbiol	5,00
	Cetiol SN PH	5,00
50	Simulgel 600 PHA	1,00
	Eau purifiée	qsp 100
	Tampon acide citrique+ Sodium citrate	qsp pH 5,5±0,5

Exemple 5 : Formulation de type lotion contenant de l'adapalène 0,1% et du peroxyde de benzoyle à 0,25%

La formule est préparée selon le mode opératoire décrit plus haut

5	Constituants	Teneur (% m/m)
	Péroxyde de benzoyle	0,25
	Adapalène	0,10
	Propylène glycol	2,00
10	Synperonic PE/L62	0,20
	HEDTA	0,10
	Nipagin M	0,20
	Carbopol ultrez 20	0,15
	Nipasol M	0,10
15	Speziol C18 pharma	2,0
	Téfose 1500	5,0
	Miglyol 812N	7,0
	Eau purifiée	qsp 100
20	Sodium Hydroxyde 10% m/m	qsp pH 5,5±0,5

Exemple 6 : Formulation de type lotion contenant de l'adapalène 0,1% et du peroxyde de benzoyle à 0,5%

La formule est préparée selon le mode opératoire décrit

5	Constituants	Teneur (% m/m)
	Péroxyde de benzoyle	0,50
	Adapalène	0,10
	Ethoxydiglycol	3,00
10	Synperonic PE/L62	0,20
	Nipagin M	0,20
	Veegum K	0,20
	Natrosol HHX	0,20
	Phénoxytol	1,0
15	Nipasol M	0,10
	Speziol C18 pharma	2,0
	Tefose 1500	7,0
	Miglyol 812N	10,0
	Eau purifiée	qsp 100
20	Tampon acide citrique + Sodium citrate	qsp pH 5,5±0,5

Exemple 7 : Formulation de type lotion contenant de l'adapalène 0,2% et du peroxyde de benzoyle à 5%

La formule est préparée selon le mode opératoire décrit plus haut

	Constituants	Teneur (% m/m)
30	Péroxyde de benzoyle	5,00
	Adapalène	0,20
	Propylène glycol	2,00
	Synperonic PE/L62	0,20
	HEDTA	0,10
35	Nipagin M	0,20
	Carbopol ultrez 20	0,15
	Veegum K	0,30
	Glycérine	3,0
	Phénoxytol	1,0
40	Nipasol M	0,20
	Glucate SS	1,0
	Glucamate SSE20	5,0
	Miglyol 812 N	9,0
	Q7-9120 silicone fluid 20 cst	1,0
45	Eau purifiée	qsp 100
	Sodium Hydroxyde 10% m/m	qsp pH 5,5±0,5

Revendications

1. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinol et du peroxyde de benzoyl dispersé, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'émulsion.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend, outre le rétinol et le peroxyde de benzoyl :
- au moins une phase hydrophile ;
 - au moins une phase grasse ;
 - au moins un émulsifiant.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que la phase hydrophile est une phase aqueuse.
4. Composition selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisée en ce que l'émulsifiant est choisi parmi le glycéryl stéarate et PEG-100 stéarate, le PEG-6 stéarate et PEG-12 stéarate, les esters de sucrose, le cétéareth 20, et le polyoxyéthylène (21) stéaryl éther.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,0001 et 20 % de rétinol.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le rétinol est l'adapalène.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,0001 et 20 % de peroxyde de benzoyl.
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le peroxyde de benzoyl est sous forme encapsulée ou libre.
9. Composition selon l'une des revendications 2 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,001 et 20 % d'émulsifiants en poids par rapport au poids total de la composition.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent mouillant.

5 11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,001 et 20 % d'agent mouillant.

12. Composition selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce que l'agent mouillant est le propylène glycol ou le Synperonic PE/L44.

10

13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- de 0.001 et 5%, préférentiellement 0,01% à 0,5% d'un dérivé de l'acide naphthoïque ;
- de 0,025 à 10 %, préférentiellement 2 à 10% de peroxyde de benzoyle ;
- 15 - de 30% à 95% préférentiellement 50% à 85% d'eau;
- de 0,01% à 15% préférentiellement 0.15% à 5% d'agents gélifiants et/ ou de suspension ;
- de 0,01% à 1,5% préférentiellement 0,05% à 0.1% d'agents chélatants ;
- de 0,1% à 10% préférentiellement 2% à 7% d'un agent mouillant ;
- 20 - de 1% à 15% préférentiellement 3% à 11% d'émulsifiants;
- de 2% à 50% préférentiellement 5% à 30% de phase grasse ;
- de 0% à 3% préférentiellement 0% à 1% d'agents conservateurs

14. Composition selon l'une quelconque des revendications de 1 à 13 à titre de
25 médicament.

15. Procédé de préparation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

- a) Le rétinol est mélangé avec au moins un agent mouillant, au moins un tensioactif
30 liquide mouillant dans de l'eau, jusqu'à parfaite dispersion de l'actif, afin d'obtenir la phase active 1;
- b) Le peroxyde de benzoyle est mélangé avec au moins un agent mouillant, au moins un tensioactif liquide mouillant, dans de l'eau, jusqu'à parfaite dispersion, afin d'obtenir la phase active 2;
- 35 c) On solubilise dans l'eau à chaud, optionnellement, un agent chélatant, un ou plusieurs conservateurs et autres additifs hydrophiles non thermosensibles, ainsi qu'un ou plusieurs

agents gélifiants sous agitation éventuellement à chaud et on maintient l'agitation et éventuellement le chauffage jusqu'à homogénéité pour obtenir la phase aqueuse ;

- d) On mélange à chaud au moins des émulsionnants, des huiles et/ou des corps gras solides avec optionnellement des conservateurs et autres additifs lipophiles non thermosensibles jusqu'à homogénéité afin d'obtenir la phase grasse ;
- 5 e) Ladite phase grasse obtenue en d) est introduite dans la phase aqueuse obtenue en c) afin d'obtenir une émulsion ;
- f) les dites phases actives 1 et 2 respectivement obtenues en a) et b) sont introduites dans l'émulsion obtenue en e) afin d'obtenir l'émulsion active ;
- 10 g) Si nécessaire, un agent de neutralisation du gélifiant est introduit dans l'émulsion obtenue en f) afin d'obtenir le pH désiré ;
- h) Si nécessaire, les additifs thermosensibles sont ajoutés.

16. Procédé de préparation de la composition selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'ajout, après l'étape h), du copolymère d'acrylamide de sodium et d'acrylamino-2-méthylpropane sulphonate en dispersion à 40% dans l'isohéxadécane et le polysorbate 80.
- 15

17. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications de 1 à 13 pour la fabrication d'une préparation pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter les affections dermatologiques liées à des désordres de la différenciation et/ou la prolifération cellulaire et/ou de la kératinisation.
- 20

18. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications de 1 à 13 pour fabriquer une préparation pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter les acnés vulgaires.
- 25

19. Utilisation cosmétique d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour faire repousser les cheveux ou éviter leur chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou pour prévenir et/ou lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.
- 30



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 689904
FR 0655783

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 03/055472 A (GALDERMA RES & DEV [FR]; ORSONI SANDRINE [FR]; WILLCOX NATHALIE [FR]) 10 juillet 2003 (2003-07-10) * page 9, ligne 9; revendications 1-14,18-20; exemples *	1-12,14, 17-19	A61K31/203 A61P17/10 A61P17/18
X,D	MARTIN B ET AL: "CHEMICAL STABILITY OF ADAPALENE AND TRETINOIN WHEN COMBINED WITH BENZOYL PEROXIDE IN PRESENCE AND IN ABSENCE OF VISBILE LIGHT AND ULTRAVIOLET RADIATION" BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 139, no. SUPPL 52, octobre 1998 (1998-10), pages 8-11, XP008007635 ISSN: 0007-0963 * page 8, colonne de gauche, ligne 18 - colonne de droite, ligne 7 *	1-15, 17-19	
X	FR 2 687 312 A (DENNER ALFRED [FR]) 20 août 1993 (1993-08-20) * exemples *	1-14, 17-19	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61Q A61P
Y	US 3 535 422 A (COX RICHARD M ET AL) 20 octobre 1970 (1970-10-20) * colonne 4, ligne 59 - ligne 65; revendications; exemples *	1-19	
Y	WO 93/20796 A (ALLERGAN INC [US]) 28 octobre 1993 (1993-10-28) * page 3, ligne 35 - page 4, ligne 11; revendications; exemples *	1-21	
Y	US 4 189 501 A (FULTON JAMES E JR [US]) 19 février 1980 (1980-02-19) * colonne 6, ligne 24 - ligne 33; revendications; figures *	1-21	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
27 juillet 2007		KRATTINGER, B	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0655783 FA 689904**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **27-07-2007**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03055472 A	10-07-2003	AT 347354 T AU 2002364437 A1 BR 0214264 A CA 2466321 A1 CN 1607946 A DK 1458369 T3 EP 1458369 A1 FR 2833841 A1 JP 2005513146 T MX PA04005918 A ZA 200403759 A	15-12-2006 15-07-2003 21-09-2004 10-07-2003 20-04-2005 10-04-2007 22-09-2004 27-06-2003 12-05-2005 01-11-2004 31-08-2005
FR 2687312 A	20-08-1993	AUCUN	
US 3535422 A	20-10-1970	AUCUN	
WO 9320796 A	28-10-1993	AU 3975993 A ZA 9302483 A	18-11-1993 03-11-1993
US 4189501 A	19-02-1980	AUCUN	

RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C

Numéro de la demande

FA 689904
FR 0655783

Bien que la revendication 19 concerne une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit à la composition.

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes:
1-18

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:
19

Raison pour la limitation de la recherche (invention(s) non brevetable(s)):

Méthode de traitement thérapeutique du corps humain ou animal