

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :

2 871 697

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

04 06614

⑤① Int Cl⁷ : **A 61 K 31/593**, A 61 K 47/10, 47/44, A 61 P 17/06 //
(A 61 K 31/593, 31:573)

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 17.06.04.

③① Priorité :

⑦① Demandeur(s) : GALDERMA SA — CH.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 23.12.05 Bulletin 05/51.

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 :

⑦② Inventeur(s) : WILLCOX NATHALIE, ORSINI SAN-
DRINE et MALLARD CLAIRE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤④ COMPOSITION SOUS FORME DE SPRAY COMPRENANT UNE ASSOCIATION D'ACTIFS
PHARMACEUTIQUES, UNE PHASE ALCOOLIQUE, AU MOINS UN SILICONE VOLATILE ET UNE PHASE
HUILEUSE NON VOLATILE.

⑤⑦ L'invention se rapporte à une composition anhydre
sous forme de spray comprenant en tant qu'actif pharma-
ceutique l'association de propionate de clobétasol et de cal-
citriol, une phase alcoolique, au moins un silicone volatil et
une phase huileuse non volatile dans un milieu physiologi-
quement acceptable, à son procédé de préparation, à son
utilisation en cosmétique et en dermatologie.

FR 2 871 697 - A1



L'invention se rapporte à une composition anhydre sous forme de spray comprenant en tant qu'actif pharmaceutique l'association de propionate de clobétasol et de calcitriol, une phase alcoolique, au moins un silicone volatile et une phase huileuse non volatile dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation, à son utilisation en cosmétique et en dermatologie. La composition permet d'obtenir une bonne pénétration de l'actif à travers les couches cutanées.

L'association de principes actifs n'est pas utilisée d'une manière classique dans le traitement des affections dermatologiques. Les difficultés principalement rencontrées par l'homme du métier lors de l'association de deux principes actifs sont les problèmes d'instabilité chimique et les interactions que les principes actifs peuvent présenter, lorsqu'ils sont présents au sein de la même formulation.

Peu de traitement existe donc associant le calcitriol et un corticoïde. En effet, la vitamine D et ses dérivés sont instables dans les milieux aqueux, et sensibles aux pH acides alors que les corticoïdes et plus particulièrement le propionate de clobétasol, sont eux, sensibles aux milieux basiques. Il n'était donc pas évident pour l'homme du métier d'associer et de stabiliser au sein d'une même composition un actif de type vitamine D et un corticostéroïde.

Le calcitriol est un analogue de la vitamine D utilisé pour réguler le taux de calcium dans l'organisme. Son utilisation dans le traitement des maladies dermatologiques a notamment été décrite dans le brevet US 4,610,978 pour le traitement du psoriasis. Ce brevet suggère des compositions comprenant du calcitriol qui peuvent en outre contenir une quantité d'un agent anti-inflammatoire tel qu'un corticostéroïde, cependant aucun mode de réalisation concret d'association de calcitriol et de corticostéroïde n'est décrit ni testé en terme d'efficacité.

La demanderesse a décrit dans la demande FR 2 848 454 que l'association du calcitriol avec un corticostéroïde permet d'obtenir un effet synergique dans le traitement de certaines affections dermatologiques telles que le psoriasis, la dermatite atopique, la dermatite de contact et la dermatite séborrhéique, sans toutefois proposer des compositions pharmaceutiques stables associant les deux actifs.

Par ailleurs, dans le domaine de la dermatologie et de la formulation de compositions pharmaceutiques, l'homme du métier est amené à chercher des compositions qui, non seulement doivent être stables physiquement et chimiquement mais également doivent permettre de libérer l'actif et de favoriser sa pénétration à travers les couches cutanées afin d'en améliorer son efficacité.

Les compositions pharmaceutiques doivent, de plus, présenter une bonne cosméticité et être préférentiellement non irritantes.

Il existe actuellement de nombreuses compositions topiques comprenant un agent actif et permettant de favoriser sa pénétration dans la peau grâce à la présence notamment d'une forte teneur en glycol pro-pénétrant. Ces compositions sont formulées sous formes d'émulsions à forte teneur en phase grasse que l'on appelle communément "lipocrèmes", sous formes de compositions anhydres que l'on appelle "onguents", sous forme de compositions fluides à forte teneur en solvants volatiles, tels que l'éthanol ou l'isopropanol, destinées à une application sur le cuir chevelu, appelées également "lotions capillaires", ou encore sous forme d'émulsions H/E visqueuses, que l'on appelle aussi "crèmes H/E".

La stabilisation d'une formulation comprenant un tel pourcentage de glycol rend nécessaire l'emploi dans l'émulsion d'agents émulsifiants et stabilisants de type glycéryl stéarate ou PEG 100 stéarate ou encore d'agents stabilisants ou facteurs de consistance de type cire blanche ou alcool cétostyréarlique qui conduisent à la formation d'une crème visqueuse, c'est à dire dont la viscosité est supérieure à 10 Pa.s (10000 centipoises, mesurée avec un appareil Brookfield modèle LVDV II + mobile n° 4, à une vitesse de 30 tours/min pendant 30 secondes et à une température de 25 °C +/- 3 °C). Cette viscosité confère donc au produit une difficulté d'application. Ces compositions présentent donc d'une part, une mauvaise acceptabilité cosmétique due à leur viscosité, et, d'autre part, des risques d'intolérance provoqués par la présence de fortes proportions de glycol. De plus ces viscosités élevées confèrent aux formulations des difficultés d'application sur les différentes parties du corps touchées par la pathologie. En conséquence, la plupart des traitements existants, sous forme de crèmes ou gels ou pommades, nécessitent l'aide d'une tierce personne pour les appliquer sur les zones difficiles d'accès. La tierce personne doit donc toucher à la fois le produit contenant l'actif et les plaques de psoriasis, ce qui conduit à une situation non idéale d'un point de vue confort d'utilisation et sécurité de la tierce personne. L'homme du métier sait également que la non

observance du traitement prescrit pour des raisons invoquées précédemment est l'une des causes principales d'échec du traitement, l'article « *patients with psoriasis and their compliance with medication* » (Richards & all, J Am Acad Dermatol Oct 99, p581-583) indique que près de 40% des patients avec une maladie chronique telle que le psoriasis ne suivent pas leur traitement. Il a été démontré que l'adhésion du patient à son traitement est directement liée aux caractéristiques du véhicule de la composition appliquée. L'article « *Patients with psoriasis prefer solution and foam vehicles : a quantitative assessment of vehicle preference* » (Housman & all; CUTIS, dec 2002 vol 70, p 327 à 332) indique que les patients psoriatiques préféreront une solution ou une mousse plutôt qu'un onguent, une crème ou un gel.

L'homme du métier connaît par ailleurs des formulations contenant des composés siliconés conduisant à des compositions agréables d'utilisation. Ainsi, dans le brevet US 6,538,039, une nouvelle formulation d'actif pour une administration transdermique a été mise au point comprenant des composés siliconés afin de déposer un film à la surface de la peau. Dans cette demande également, le passage transdermique est facilité par la présence obligatoire de promoteur d'absorption que sont, entre autres composés cités, les glycols.

Dans la demande de brevet EP 0 966 972, les compositions décrites peuvent être formulées sous forme de spray et comprennent un composé actif, une gomme silicone et un excipient pharmaceutiquement acceptable. Le problème que se propose de résoudre l'invention décrite dans EP 0 966 972 est de déposer un film substantif à la surface de la peau, problème résolu grâce à la présence de la gomme de silicone.

Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est de concevoir une composition stable physiquement et chimiquement permettant d'associer au sein d'une même formule le calcitriol et le propionate de clobetasol (ou 17-propionate de clobetasol, ces deux dénominations étant utilisées indifféremment par la suite). La composition doit améliorer la pénétration des actifs pharmaceutiques, tout en évitant la présence de forte teneur en glycol. La composition selon l'invention doit également présenter une facilité d'utilisation et une cosméticité acceptable pour une application sur toutes les zones du corps pouvant être touchées par la pathologie.

L'art antérieur le plus proche de l'invention est la demande internationale WO 00/64450 mentionnant l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant un analogue de la vitamine D et un corticostéroïde. Tous les exemples de compositions de cette demande de brevet associent uniquement le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone. Les compositions préférées décrites dans la demande et permettant de stabiliser les deux actifs sont des compositions sous forme d'onguent. Mais ces compositions présentent les inconvénients cités plus haut en ce qui concerne le confort et la facilité d'application. La lecture de cet art antérieur ne permet en aucun cas à l'homme du métier de déduire les compositions pulvérisables, donc faciles d'application telles que décrites dans la présente demande avec les actifs propionate de clobetasol et calcitriol solubilisés et stables au sein de la composition.

Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est donc de concevoir une composition stable physiquement et chimiquement, permettant d'associer au sein d'une même composition les deux actifs calcitriol et propionate de clobetasol agissant en synergie pour le traitement du psoriasis, la composition selon l'invention devant également présenter une facilité d'utilisation et une cosméticité acceptable pour une application sur toutes les zones du corps pouvant être touchées par la pathologie.

Par stabilité physique selon l'invention, on entend une composition ne présentant aucune modification d'aspect macroscopique (séparation de phase, changement de couleur ou d'aspect, etc..) ni microscopique (recristallisation des actifs) après stockage aux températures de 4°C et 40°C, pendant 2, 4, 8, 12 semaines.

Par stabilité chimique selon l'invention, on entend une composition dans laquelle la teneur en principe actif reste stable après trois mois à température ambiante et à 40 °C. Une teneur stable en principe actif signifie selon l'invention que le teneur présente très peu de variation par rapport à la teneur initiale, c'est-à-dire que la variation de teneur en principe actif au temps T ne doit pas être inférieure à 90% de la teneur initiale T0, et préférentiellement pas inférieure à 95% de la teneur initiale à T0.

La demanderesse a trouvé de manière surprenante que la composition comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un corticoïde sous forme solubilisée et plus particulièrement le propionate de clobétasol ;
- b) une quantité thérapeutiquement efficace d'un dérivé de vitamine D sous forme solubilisée et plus particulièrement le calcitriol ;
- 5 c) un alcool ;
- d) au moins un silicone volatil ;
- e) une phase huileuse non volatile, composée d'une ou plusieurs huiles ;

ladite composition étant pulvérisable, c'est-à-dire adaptée au conditionnement sous forme de spray, conduisait à une composition qui résout les problèmes posés.

10

La composition de la présente invention, tout en permettant une bonne pénétration des principes actifs, présente également une très bonne acceptabilité et tolérance auprès des patients, comme décrit dans les exemples de la présente invention. Il s'avère donc que la composition selon l'invention est particulièrement adaptée au traitement des affections

15 dermatologiques et plus particulièrement bien adaptée pour le traitement du psoriasis.

L'invention concerne donc une composition pulvérisable comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) une quantité thérapeutiquement efficace de propionate de clobetasol sous forme solubilisé ;
- 20 b) une quantité thérapeutiquement efficace de calcitriol sous forme solubilisé
- c) une phase alcoolique ;
- d) au moins un silicone volatil ;
- e) une phase huileuse non volatile composée d'une ou plusieurs huiles.

25

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 0,00001 et 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition d'un agent actif dérivé de vitamine D, de préférence entre 0,0001 et 0,001 % en poids, et plus préférentiellement entre 0,0002 et 0,0005 % en poids. La composition selon l'invention comprend plus particulièrement

30 0,0003 % de calcitriol en poids par rapport au poids total de la composition.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 0,0001 et 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition d'un corticoïde, de préférence entre 0,001 et 0,05 % en poids. Les compositions préférées selon l'invention comprennent plus

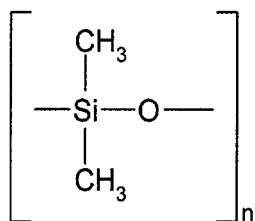
particulièrement 0,025 % ou 0,05 % de propionate de clobétasol en poids par rapport au poids total de la composition.

Par phase alcoolique selon l'invention, on entend au moins un composé alcoolique. A titre d'exemple non limitatif d'alcool utilisable selon l'invention, on peut citer les alcools aliphatiques, linéaires ou ramifiés, tel l'éthanol anhydre, l'isopropanol, le butanol. La composition selon l'invention contient préférentiellement de l'éthanol.

Avantageusement la composition contient un alcool entre 5 et 60 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 10 et 40 % en poids.

10 Une composition préférée selon l'invention contient entre 10 et 40 % en poids d'éthanol.

Par silicone volatile selon l'invention, on entend des composés polyorganosiloxanes, pouvant être cycliques ou linéaires, ayant une pression mesurable dans des conditions ambiantes. Les silicones volatiles cycliques selon l'invention, sont les polydiméthylcyclasiloxanes, à



15 savoir des composés de formule

avec n compris entre 3 et 6 en moyenne et de préférence n=4 ou n=5, généralement connus sous le nom de cyclométhicones. Les silicones volatiles linéaires selon l'invention sont des polysiloxanes linéaires tels l'héxaméthylidisiloxane ou les diméthicones de bas poids moléculaires. Les silicones volatiles linéaires ont généralement une viscosité inférieure à environ 5 centistokes à 25°celsius, alors que les silicones volatiles cycliques ont une viscosité inférieure à environ 10 centistokes à 25°celsius.

Les silicones volatiles préférés selon l'invention sont les siloxanes linéaires et plus préférentiellement l'héxaméthylidisiloxane. On peut citer à titre d'exemple le produit commercialisé par la société DOW CORNING, le DC Fluid 0.65cSt.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 10 et 60% en poids par

rapport au poids total de la composition du silicone volatile, de préférence entre 20 et 50% en poids, et plus préférentiellement entre 15 et 45% en poids.

Par phase huileuse non volatile, selon l'invention, on entend une phase huileuse non volatile convenant pour une composition pharmaceutique ou cosmétique. Les huiles non volatiles ont généralement une viscosité supérieure à environ 10 centipoises à 25°C, et peuvent atteindre une viscosité allant jusqu'à 1 000 000 centipoises à 25°C. L'huile non volatile peut être une large variété d'huiles synthétiques ou naturelles, silicones ou organiques, dont une liste non exhaustive est donnée à titre indicatif.

10

(a) les Esters

Des exemples d'huile non volatile utilisable selon l'invention comprennent les esters de formule $\text{RCO-OR}'$ avec R et R', identiques ou différents, représentant une chaîne, linéaire ou ramifiée, d'un alkyl, alkényl, alkoxycarbonylalkyl, ou alkoxycarbonyloxyalkyl ayant de 1 à 25 atomes de carbone, de préférence de 4 à 20 atomes de carbone. Des exemples de tels esters incluent l'isononaote d'isotricédyle, le diheptanoate de PEG-4, le néopentanoate d'isostéaryle, le néopentanoate de tridécyle, l'octanoate de cétyle, le palmitate de cétyle, le ricinoléate de cétyle, le stéarate de cétyle, le myristate de cétyle, le dicaprylate/caprate de coco, l'isostéarate de décyle, l'oléate d'isodécyle, le néopentanoate d'isodécyle, le néopentanoate d'isohéxyle, le palmitate d'octyle, le malate de dioctyle, l'octanoate de tridécyle, le myristate de myristyle, l'octododécanol.

15

20

(b) les Esters glycéryles d'acides gras

L'huile peut comprendre également les esters gras d'acides gras naturels, ou les triglycérides de source animale ou végétale. De tels exemples incluent, l'huile de castor, l'huile de lanoline, le citrate de triisocétyle, les triglycérides ayant de 10 à 18 atomes de carbone, les triglycérides capryliques/capriques, l'huile de noix de coco, l'huile de maïs, l'huile de coton, l'huile de lin, l'huile de vison, l'huile d'olive, l'huile de palme, le beurre d'illipé, l'huile de colza, l'huile de soja, l'huile de tournesol, l'huile de noix et équivalent.

25

30

(c) Les glycérydes d'acides gras

Les huiles qui conviennent également sont les esters glycéryles synthétiques ou semi-synthétiques, comme les mono-, di-, triglycérides d'acides gras, qui sont des huiles ou des graisses naturelles modifiées, par exemple, le stéarate de glycéryle, le dioléate de glycéryle,

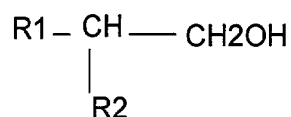
le distéarate de glycéryle, le trioctanoate de glycéryle, le distéarate de glycéryle, le linoléate de glycéryle, le myristate de glycéryle, l'isostéarate de glycéryle, les huiles de castor PEG, les oléates de glycéryle PEG, les stéarates de glycéryle PEG, et équivalent.

5 (d) Les hydrocarbures non volatiles

Convienent également très bien à la composition selon l'invention en tant que solvant non volatile, les hydrocarbures non volatiles, telles que les paraffines, les isoparaffines, les huiles minérales, et équivalent.

10 (e) Les esters de Guerbet

Les esters de Guerbet sont des esters résultant de la réaction d'un alcool de Guerbet de formule générale :



Et d'un acide carboxylique de formule générale

15

R3 COOH ou HOOC-R3-COOH,

20

R1 et R2, identiques ou différents représentent un alkyl ayant de 4 à 20 atomes de carbone, R3 représente un radical gras substitué ou non, tel qu'une chaîne alkyle ou alkylène, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, ayant de 1 à 50 atomes de carbone, un phényle, pouvant être substitué par un halogène, un hydroxyle, un carboxyle, ou un alkylcarbonylhydroxy.

25

Les alcools de Guerbet, mentionnés précédemment et notamment ceux de type octyldodecanol commercialisé sous le nom de Eutanol G convienent également à la composition selon l'invention.

30

Préférentiellement, les composés constituant la phase huileuse de la composition selon l'invention sont les triglycérides caprilique/caprique, commercialisé sous le nom de Miglyol 812, l'isononanoate de cétéaryle commercialisé sous le nom de Cetiol SN et les huiles végétales (huile d'amande douce, huile de sésame, huile de germe de blé, huile d'olive, huile de jojoba....), utilisés seul ou en mélange.

La composition selon l'invention comprendra préférentiellement le Miglyol 812. En effet, les triglycerides sont un des composants de la peau, ils font partie des lipides naturels de la peau avec les céramides, le cholestérol, les phospholipides. Ils s'intègrent dans les couches profondes de l'épiderme et compensent la perte en hydratation de la peau. La barrière protectrice de la peau est régénérée de manière spécifique et durable.

Les « Medium chain triglycerides » dont fait partie le Miglyol 812 utilisé sont composés d'acides gras caprylique (C8) et caprique (C10) dérivés de l'huile de coco ou l'huile de noyau de palme.

10 Ses propriétés principales sont :

- émollient de basse viscosité, augmentant l'étalement sur la peau,
- solvant d'actif lipophile, pénètre rapidement dans la peau et favorise la pénétration d'actif, et
- pas de sensation de gras à l'application, ne laisse pas de résidus gras.

15 Il est particulièrement recommandé d'utiliser des émollients dans le cas de pathologie telle que le psoriasis.

Les émollients aident à hydrater et adoucir les plaques de psoriasis.

20 Lorsque l'on applique par exemple une forte concentration en alcool ou en solvant volatile, des sensations de brûlures peuvent déranger des patients ayant une peau très irritée.

Pour compenser ces sensations d'irritation, l'utilisation de lipides en tant qu'émollients permet de restaurer la fonction normale de la barrière cutanée et de la protéger des influences extérieures.

25

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de phase huileuse, de préférence entre 20 et 60% en poids, et plus préférentiellement entre 30 et 45% en poids.

30 Selon un mode préféré, la composition selon l'invention contient également des composés anti-oxydants tels que la DL α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène, le propyl gallate, la Superoxide Dismutase, l'ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Les anti-oxydants préférentiellement utilisés dans la composition selon l'invention sont la DL α -tocophérol, le butylhydroxyanisole et le butylhydroxytoluène.

Selon un mode préféré de composition selon l'invention, la composition comprend également une gomme de silicone. La demanderesse a, en effet, découvert de manière surprenante qu'une composition comprenant une gomme silicone dans les concentrations définies ci-après présente une pénétration plus rapide de l'actif à travers les différentes couches cutanées.

Par gommages de silicone, on entend les gommages de silicones connues par l'homme de l'art et notamment celles décrites dans la demande de brevet EP 0 966 972 incorporée ici par référence. Selon ce mode préféré de composition selon l'invention, la gomme de silicone est introduite à la concentration comprise entre 0,001 et 3% en poids, de préférence entre 0,01 et 1% en poids. Dow Corning propose un produit commercial vendu sous le nom de DC Silmogen Carrier qui se compose de 99% d'héxaméthylidisiloxane et de 1% de gomme de silicone, produit qui pourra avantageusement être utilisé dans une des compositions selon l'invention.

La composition selon l'invention peut également contenir des tensioactifs. Les tensioactifs utilisables selon l'invention sont de type tensionactif anionique tel les carboxylates, et notamment les savons, les sulfonates d'alkyle aryle, les sulfates d'alkyle éther, les sulfates d'alkyles, les sulfates d'alcool. De façon plus particulière, les anions de ces tensioactifs sont couplés à un cation tel les cations métalliques du sodium ou du potassium. Les tensioactifs préférés selon l'invention sont aussi les tensioactifs de type polysorbate et poloxamer.

De préférence, les tensioactifs utilisés selon la présente invention sont le lauryl sulfate de Sodium, le polysorbate 80 (TWEEN 80 de la société Uniqema) et le poloxamer 124 (SYNPERONIC PEL44 de la société Uniqema).

Le véhicule pharmaceutiquement acceptable selon l'invention doit être choisi de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée. Le véhicule peut être composé d'un seul excipient tel un solvant, ou d'un mélange d'excipients tels ceux utilisés pour la formulation d'une émulsion. A titre d'exemples non limitatifs d'excipients pouvant être utilisés seuls ou en mélange, on peut citer l'eau, les solvants, les diluants, tout excipient utilisable pour la formulation d'une émulsion, d'un lait, d'un gel, d'un onguent, d'une composition moussante. Ces excipients sont des composés couramment utilisés dans la

formulation de composition pharmaceutique. De façon préférentielle, les excipients selon l'invention sont l'eau, les alcools, les polyols, les éthers, les esters, les aldéhydes, les cétones, les acides et alcools gras, les esters gras. Plus préférentiellement, l'excipient utilisé sera un alcool, tel l'éthanol.

5

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition selon l'invention comprend, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) entre 0,0001 et 0,1% de propionate de clobétasol ;
- b) entre 0,00001 et 0,1% de calcitriol ;
- 10 c) entre 5 et 60% d'éthanol ;
- d) entre 10 et 60% de silicone volatile ;
- e) entre 1 et 80% d'une phase huileuse composée par une ou plusieurs huiles, choisi parmi les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle et les huiles végétales.

15

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la composition selon l'invention comprend dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) entre 0,001 et 0,05 % de propionate de clobetasol ;
- b) entre 0,0002 et 0,0005 % de calcitriol ;
- 20 c) entre 10 et 40 % d'éthanol ;
- d) entre 15 et 45% de silicone volatile ;
- e) entre 30 et 45% d'une phase huileuse composée par une ou plusieurs huiles, choisi parmi les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle et les huiles végétales.

25

La composition préférée selon l'invention est donc une composition pulvérisable comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) une quantité thérapeutiquement efficace de propionate de clobetasol sous forme solubilisé ;
- 30 b) une quantité thérapeutiquement efficace de calcitriol sous forme solubilisée ;
- c) une phase alcoolique ;
- d) au moins un silicone volatile ;
- e) une phase huileuse non volatile composée d'une ou plusieurs huiles ;
- f) un anti-oxydant ;

g) une gomme de silicone.

La composition pharmaceutique selon l'invention pourra en outre contenir des additifs inertes ou des combinaisons de ces additifs, tels que

- 5 - des agents mouillants ;
- des agents d'amélioration de la saveur ;
- des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque ;
- des agents stabilisants ;
- des agents régulateurs d'humidité ;
- 10 - des agents régulateurs de pH ;
- des agents modificateurs de pression osmotique ;
- des agents émulsionnants ;
- des filtres UV-A et UV-B ;
- des agents propénétrants ;
- 15 - et des polymères synthétiques.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par
20 l'addition envisagée.

La composition selon l'invention est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses, elle est pulvérisable et adaptée au conditionnement sous forme de spray.

25 Le spray peut être obtenu par des moyens conventionnels de formulation connus de l'homme du métier. Par exemple, la composition peut être pulvérisée par un pulvérisateur mécanique qui pompe la composition au sein d'un récipient, flacon ou équivalent. De même, la composition peut être propulsée au moyen d'un gaz comme cela est bien connu par l'homme de l'art. Les gaz propulseurs conventionnels tels que l'air ou les hydrocarbures sont efficaces
30 tant qu'ils n'interfèrent pas avec la composition. La composition passe à travers une buse qui peut être dirigée directement à l'endroit désiré de l'application. La buse peut être choisie de façon à appliquer la composition sous forme d'une vaporisation ou d'un jet de gouttelette, selon les techniques connues de l'homme de l'art. Selon l'actif pharmaceutique choisi, le mécanisme de pulvérisation doit être capable de délivrer toujours la même quantité d'actif.

Les mécanismes permettant de contrôler la quantité de composition à délivrer par le spray sont également connues de l'homme de l'art. Par exemple, la quantité de gaz propulseur peut être calculée de façon à propulser l'exacte quantité de produit désirée.

- 5 De préférence pour la composition selon l'invention, on utilisera un flacon vaporisateur doseur dont les caractéristiques de surface d'application et de doses sont contrôlées et reproductibles. Par exemple, le vaporisateur utilisé est constitué d'un flacon équipé d'une valve doseuse de 25µl.
- 10 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une composition selon l'invention pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :
 - des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés
 - 15 secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,
 - des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darrier, des kératodermies palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal),
 - des affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire,
 - 20 avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, notamment le psoriasis cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriasique, l'atopie cutanée, telle que l'eczéma, l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale,
 - des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes ou malignes, d'origine virale ou non, notamment les verrues vulgaires, les verrues planes l'épidermodysplasie verruciforme, les
 - 25 papillomatoses orales ou florides, le lymphome T,
 - des proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment des épithélioma baso et spinocellulaires,
 - des lésions précancéreuses cutanées notamment les kératoacanthomes,
 - des dermatoses immunes notamment le lupus érythémateux,
 - 30 - des maladies immunes bulleuses,
 - des maladies du collagène notamment la sclérodermie,
 - des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
 - de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V, du vieillissement de la peau, photo-induit ou chronologique ou des pigmentations et des kératoses actiniques, ou

toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique notamment la xérose,

- des troubles de la fonction sébacée notamment l'hyperséborrhée de l'acné, la séborrhée simple ou la dermite séborrhéique,
- 5 - des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,
- des désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo,
- des affections du métabolisme des lipides, tel l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète non insulino-dépendant ou le syndrome X,
- 10 - des affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- des états cancéreux ou précancéreux,
- de l'alopécie de différentes origines, notamment l'alopécie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements,
- des troubles du système immunitaire, tel l'asthme, le diabète sucré de type I, la sclérose en
- 15 plaque, ou autres dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire, ou
- des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension.

En particulier, l'invention se rapporte à l'utilisation d'une composition telle que définie précédemment pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au traitement

20 du psoriasis.

Dans un mode préféré d'utilisation de la composition, celle-ci contiendra 0,025% de 17-propionate de clobétasol et 0,0003% de calcitriol en présence d'éthanol et sera utilisée pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter le psoriasis.

25

Dans un mode préférée de l'invention, le ratio solvant volatil / phase non volatile est optimisé de façon à conserver une évaporation rapide des solvants propice à la pénétration des actifs, mais à présenter une teneur en phase non volatile suffisante pour apporter une substantivité à la composition et permettre ainsi de maintenir plus longtemps le produit sur la peau

30 favorisant l'émollience.

Le ratio solvant volatil / phase non volatile sera de préférence compris entre 1 et 2,5.

Les exemples suivants montrent de façon non exhaustive des exemples de formulation de la composition selon l'invention ainsi que des résultats de stabilité chimique et physique.

Exemple 1 : Test de stabilité du calcitriol dans différentes phases huileuse et/ou alcoolique.

5

Des données de stabilités du calcitriol ont été générées dans divers excipients, dont l'éthanol 100, le mélange de l'éthanol 100 (75%) / Cyclométhicone 5 (25%), ou les huiles telles que le Miglyol 812 et le Cetiol SN.

10 **a) Stabilité du calcitriol dans l'éthanol**

Solution de calcitriol 30ppm dans qsp 100% d'éthanol absolu en présence de 0.02% de BHT.

Technique de dosage par HPLC contre substance de référence.

Au temps initial (T0), on considère que la composition comprend 100% de calcitriol.

15

Concentration mesurée de calcitriol en % par rapport à T0 :

Conditions de stabilité	T 1 semaine	T 2 semaines	T 3 semaines	T 4 semaines
-18°C	100.9%	100.5%	99.5%	99.5%
+4°C	97.7%	98.6%	98.1%	97.7%
+30°C	/	93.4%	/	93.0%

Ces résultats montrent une bonne stabilité du calcitriol dans l'éthanol.

20

b) Stabilité du calcitriol dans l'éthanol / cyclopentasiloxane

Solution de calcitriol 30ppm dans qsp 75% d'éthanol absolu + 25% de cyclopentasiloxane en présence de 0.02% de BHT.

25 Technique de dosage par HPLC contre substance de référence.

Au temps initial (T0), on considère que la composition comprend 100% de calcitriol.

Concentration mesurée de calcitriol en % par rapport à T0 :

Conditions de	T 2 semaines	T 3 semaines	T 4 semaines
---------------	--------------	--------------	--------------

stabilité			
-18°C	100.4%	101.3%	99.2%
+4°C	99.2%	99.6%	97.5%
+30°C	93.8%	/	93.3%

Ces résultats montrent une bonne stabilité du calcitriol dans le mélange éthanol / cyclopentasiloxane.

5

c) Stabilité du calcitriol dans le Miglyol 812 (caprilic/capric triglycerides)

Solution de calcitriol 30ppm dans qsp 100% de Miglyol 812 en présence de 0.4% de BHT
Technique de dosage par HPLC contre substance de référence.

10 Au temps initial (T0), on considère que la composition comprend 100% de calcitriol.

Concentration mesurée de calcitriol en % par rapport à T0 :

Conditions de stabilité	T 2 semaines	T 4 semaines
+4°C	98.3%	105.2%
TA	95.1%	98.0%
+40°C	91%	93.8%

Ces résultats montrent une bonne stabilité du calcitriol dans le Miglyol 812.

15

d) Stabilité du calcitriol dans le Cetiol SN (Cetearyl isononanoate)

Solution de calcitriol 30ppm dans qsp 100% de Cetiol SN (Cetearyl isononanoate) en
20 présence de 0.4% de BHT.

Technique de dosage par HPLC contre substance de référence.

Au temps initial (T0), on considère que la composition comprend 100% de calcitriol.

Concentration mesurée de calcitriol en % par rapport à T0 :

Conditions de stabilité	T 2 semaines	T 4 semaines
+4°C	98.6%	98.1%
TA	98.7%	98.4%
+40°C	99.0%	98.9%

Ces résultats montrent une bonne stabilité du calcitriol dans le Cétol SN.

5 **Exemple 2 : Procédé de fabrication des compositions des exemples suivants**

La fabrication des compositions selon l'invention s'effectue à température ambiante, sous sorbonne et en lumière inactinique.

- 10 Dans un flacon introduire l'antioxydant, le calcitriol et l'alcool, mettre sous agitation jusqu'à parfaite solubilisation du calcitriol.

Puis ajouter le propionate de clobetasol, continuer l'agitation jusqu'à solubilisation du propionate de clobetasol.

- 15 Lorsque les deux actifs sont parfaitement solubilisés, introduire successivement le reste des constituants de la formule.

Laisser sous agitation jusqu'à parfaite homogénéité du mélange.

Exemple 3

20

CONSTITUANTS	%
PROPANOL-2	Qs 100
DL ALPHA TOCOPHEROL	0.05
CALCITRIOL	0.0003
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.001
CETEARYL ISONONANOATE	40
1,2 PROPANEDIOL	10
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	35

Le mode opératoire est celui précédemment décrit à l'exemple 2.

Obtention d'une solution liquide incolore.

5 Exemple 4

a) Composition

CONSTITUANTS	%
ETHANOL ABSOLU	Qs 100
BUTYLHYDROXYTOLUENE	0.04
CALCITRIOL	0.0009
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDES	30
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	40

10 Le mode opératoire est celui précédemment décrit à l'exemple 2.

Obtention d'une solution liquide incolore.

b) Stabilité physique de la composition

15 La stabilité physique des formulations est mesurée par une observation macroscopique et microscopique de la formulation à température ambiante et à 4°C après 2, 4, 8, 12 semaines. A température ambiante, l'observation macroscopique permet de garantir l'intégrité physique des produits et l'observation microscopique permet de vérifier qu'il n'y a pas recristallisation des actifs solubilisés.

20 A 4°C, l'observation microscopique vérifie la non-recristallisation des actifs solubilisés.

Spécifications à T0

Aspect macroscopique : Solution liquide incolore

Aspect microscopique : Absence de cristaux de Calcitriol et de clobetasol 17-propionate.

25

Temps→	T 15 jours	T 1 mois

Conditions de stabilité↓		
TA	Conforme	Conforme
+4°C	Conforme	Conforme

c) Stabilité chimique de la composition:

5 - Stabilité du calcitriol :

Dosage de l'actif par étalonnage externe en HPLC.

Les résultats sont exprimés en % de recouvrement par rapport à la valeur théorique.

Temps→	T 15 jours	T 1 mois	T 2 mois
Conditions de stabilité↓			
TA	101.2	101.6	100.8

10

- Stabilité du 17-propionate de clobetasol :

Dosage de l'actif par étalonnage interne en HPLC

Les résultats sont exprimés en % de recouvrement par rapport à la valeur théorique.

Temps→	T 15 jours	T 1 mois	T 2 mois
Conditions de stabilité↓			
TA	102.4	103.2	101.4

15

Exemple 5a) Composition :

CONSTITUANTS	%
ETHANOL ABSOLU	Qs 100
BUTYLHYDROXYTOLUENE	0.04
CALCITRIOL	0.0009
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDES	45
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	25

5

Même mode opératoire que précédemment décrit à l'exemple 2.

Obtention d'une solution liquide incolore.

b) Stabilité physique de la composition :

10

Spécifications à T0

Aspect macroscopique : Solution liquide incolore

Aspect microscopique : Absence de cristaux de calcitriol et de clobetasol 17-propionate.

Temps→	T 15 jours	T 1 mois
Conditions de stabilité↓		
TA	Conforme	Conforme
+4°C	Conforme	Conforme

15

c) Stabilité chimique de la composition:

- Stabilité du calcitriol

Dosage de l'actif par étalonnage externe en HPLC.

Les résultats sont exprimés en % de recouvrement par rapport à la valeur théorique.

5

Temps→	T 15 jours	T 1 mois
Conditions de stabilité↓		
TA	103.3	101.2

- Stabilité du 17-propionate de clobétasol

Dosage de l'actif par étalonnage interne en HPLC.

10 Les résultats sont exprimés en % de recouvrement par rapport à la valeur théorique.

Temps→	T 15 jours	T 1 mois
Conditions de stabilité↓		
TA	101.5	102.7

Exemple 6

15 a) Composition :

CONSTITUANTS	%
ETHANOL ABSOLU	Qs 100
BUTYLHYDROXYTOLUENE	0.04
CALCITRIOL	0.0003
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025

MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDES	45
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	25

Même mode opératoire que précédemment décrit à l'exemple 2.

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :
 - a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un corticoïde sous forme solubilisée ;
 - 5 b) une quantité thérapeutiquement efficace d'un dérivé de vitamine D sous forme solubilisée ;
 - c) une phase alcoolique ;
 - d) au moins un silicone volatil ;
 - e) une phase huileuse non volatile composée d'une ou plusieurs huiles ;
- 10 caractérisée en ce que la composition est pulvérisable.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le corticoïde est le propionate de clobetasol.
- 15 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le dérivé de vitamine D est le calcitriol.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la phase alcoolique est l'éthanol.
- 20 5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le silicone volatil est l'héxaméthylsiloxane.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la phase huileuse comprend une ou plusieurs huiles choisi parmi le groupe constitué par les triglycérides caprique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle et les huiles végétales.
- 25 7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :
 - 30 a) entre 0,001 et 0,05 % de propionate de clobétasol ;
 - b) entre 0,0002 et 0,0005 % de calcitriol ;
 - c) entre 10 et 40 % d'éthanol ;
 - d) entre 15 et 45% de silicone volatil ;

- e) entre 30 et 45% d'une phase huileuse composée par une ou plusieurs huiles, choisi parmi les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle et les huiles végétales.
- 5 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend également un composé anti-oxydant.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'anti-oxydant est choisi parmi le DL α -tocophérol, le butylhydroxyanisole et le
- 10 butylhydroxytoluène.
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend également une gomme de silicone.
- 15 11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend :
- a) une quantité thérapeutiquement efficace de propionate de clobetasol sous forme solubilisée ;
- b) une quantité thérapeutiquement efficace de calcitriol sous forme solubilisée ;
- 20 c) une phase alcoolique ;
- d) au moins un silicone volatil ;
- e) une phase huileuse non volatile composée d'une ou plusieurs huiles ;
- f) un anti-oxydant ;
- g) une gomme de silicone.
- 25 12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend également un composé tensioactif.
13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que le tensioactif est choisi
- 30 parmi le lauryl sulfate de sodium, les poloxamers et les polysorbates.
14. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :

- des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,
- 5 - des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darrier, des kératodermies palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal),
- des affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, notamment le psoriasis cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriasique, l'atopie cutanée, telle que l'eczéma,
- 10 l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale,
- des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes ou malignes, d'origine virale ou non, notamment les verrues vulgaires, les verrues planes l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T,
- 15 - des proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment des épithélioma baso et spinocellulaires,
- des lésions précancéreuses cutanées notamment les kératoacanthomes,
- des dermatoses immunes notamment le lupus érythémateux,
- des maladies immunes bulleuses,
- 20 - des maladies du collagène notamment la sclérodermie,
- des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V, du vieillissement de la peau, photo-induit ou chronologique ou des pigmentations et des kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique notamment
- 25 la xérose,
- des troubles de la fonction sébacée notamment l'hyperséborrhée de l'acné, la séborrhée simple ou la dermite séborrhéique,
- des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,
- des désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma,
- 30 l'hypopigmentation ou le vitiligo,
- des affections du métabolisme des lipides, tel l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète non insulino-dépendant ou le syndrome X,
- des affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- des états cancéreux ou précancéreux,

- de l'alopecie de differentes origines, notamment l'alopecie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements,
- des troubles du systemes immunitaire, tel l'asthme, le diabète sucré de type I, la sclérose en plaque, ou autres disfonctionnements sélectifs du système immunitaire, ou
- 5 - des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension.

15. Utilisation selon la revendication 14, pour la fabrication d'une composition destinée au traitement du psoriasis.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 650684
FR 0406614

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	LAMBA S ET AL: "Combination therapy with vitamin D analogues." BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 144, no. Supplement 58, avril 2001 (2001-04), pages 27-32, XP002253887 ISSN: 0007-0963 * abrégé * * page 27, colonne 2, alinéas 2,3 - page 28, colonne 2, alinéa 3 * * page 28, colonne 2, alinéa 5 - page 29, colonne 1, alinéa 1 * * page 31, colonne 2, alinéas 1,4,5 * -----	1-15	A61K31/593 A61K47/10 A61K47/44 A61P17/06
D,Y	US 4 610 978 A (HARTZSHTARK ABRAHAM ET AL) 9 septembre 1986 (1986-09-09) * colonne 2, ligne 9-16,61-68 * * colonne 3, ligne 5,6,47,48 * * colonne 4, alinéa 13-28 * * exemples 2,6,8,11 * -----	1-15	
D,Y	WO 00/64450 A (HOEY GERT ;DIDRIKSEN ERIK (DK); LEO PHARM PROD LTD (DK)) 2 novembre 2000 (2000-11-02) * page 1, ligne 4-21 * * page 3, ligne 5-9,18,19 * * page 9, ligne 5,14,15,20-26 * * page 11, ligne 4 * * page 15, ligne 15-17 * ----- -/--	1-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 février 2005		HOUYVET, C	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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			



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 650684
FR 0406614

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	AUSTAD J ET AL: "Clobetasol propionate followed by calcipotriol is superior to calcipotriol alone in topical treatment of psoriasis." JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY: JEADV. NETHERLANDS JUL 1998, vol. 11, no. 1, juillet 1998 (1998-07), pages 19-24, XP001154650 ISSN: 0926-9959 * abrégé * * page 24, alinéa 3 *	1-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Y	US 2003/170194 A1 (PIOTROWIAK RALF ET AL) 11 septembre 2003 (2003-09-11) * page 1, alinéas 1,4,5,7,9,10,12 * * page 2, alinéas 16,22,28 * * page 3, alinéa 35-37 * * page 4, alinéas 39,41; exemple 1 *	1-15	
Y	FR 2 737 118 A (L'OREAL) 31 janvier 1997 (1997-01-31) * page 2, ligne 5-7,20 - page 4, ligne 20 * * page 6, ligne 42,43 * * page 7, ligne 16 * * page 9, ligne 1,2,23,24 *	1-15	
D,Y	EP 0 966 972 A (DOW CORNING FRANCE S.A) 29 décembre 1999 (1999-12-29) * page 2, alinéas 1-6,10,13 * * page 3, alinéa 17-24 *	1-15	
Y	FR 2 740 038 A (LABORATOIRE L LAFON) 25 avril 1997 (1997-04-25) * page 2, ligne 12 - page 5, ligne 26 * -/--	1-15	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 février 2005		HOUYVET, C	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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			



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 650684
FR 0406614

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	FR 2 709 131 A (CILAG LABORATOIRE) 24 février 1995 (1995-02-24) * page 2, ligne 28-31 * * page 3, ligne 11-18 * * page 4, ligne 5,6 * * page 6, ligne 19-30 * -----	1-15	
E	WO 2004/112798 A (GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C; MALLARD, CLAIRE; PITRE, FRANCK) 29 décembre 2004 (2004-12-29) * le document en entier * -----	1,2, 4-12,14, 15	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 février 2005		HOUYVET, C	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 0406614 FA 650684**

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 **18-02-2005**

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
US 4610978	A	09-09-1986	IL 68195 A	12-05-1991
			IL 68196 A	29-11-1990
			DE 3478989 D1	24-08-1989
			EP 0129003 A2	27-12-1984
			HK 67192 A	11-09-1992
			NL 950024 I1	02-01-1996
			SG 66492 G	04-12-1992
			US RE33107 E	07-11-1989

WO 0064450	A	02-11-2000	AU 774600 B2	01-07-2004
			AU 2278300 A	10-11-2000
			BG 106030 A	31-05-2002
			BR 0009956 A	08-01-2002
			CA 2370565 A1	02-11-2000
			CN 1351499 T	29-05-2002
			CZ 20013739 A3	12-06-2002
			WO 0064450 A1	02-11-2000
			EP 1178808 A1	13-02-2002
			HR 20010779 A1	31-12-2002
			HU 0200879 A2	28-08-2002
			JP 2002542293 T	10-12-2002
			MX PA01010676 A	20-08-2003
			NO 20015175 A	23-10-2001
			NZ 515142 A	30-01-2004
			PL 351387 A1	07-04-2003
			RU 2238734 C2	27-10-2004
			SK 15182001 A3	04-06-2002
			US 6753013 B1	22-06-2004

US 2003170194	A1	11-09-2003	DE 10024413 A1	06-12-2001
			AU 7383901 A	26-11-2001
			WO 0187344 A1	22-11-2001
			EP 1282446 A1	12-02-2003
			JP 2003533491 T	11-11-2003

FR 2737118	A	31-01-1997	FR 2737118 A1	31-01-1997
			AU 679663 B2	03-07-1997
			AU 5943096 A	13-02-1997
			CA 2182226 A1	29-01-1997
			DE 69600065 D1	23-10-1997
			DE 69600065 T2	08-01-1998
			EP 0755675 A1	29-01-1997
			ES 2109832 T3	16-01-1998
			JP 2965510 B2	18-10-1999
			JP 9040548 A	10-02-1997
			US 6136332 A	24-10-2000

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0406614 FA 650684**

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 **18-02-2005**

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
EP 0966972	A	29-12-1999	EP 0966972 A1	29-12-1999
			DE 69911505 D1	30-10-2003
			DE 69911505 T2	01-07-2004
			JP 2000053588 A	22-02-2000

FR 2740038	A	25-04-1997	FR 2740038 A1	25-04-1997
			AT 220899 T	15-08-2002
			AU 713474 B2	02-12-1999
			AU 7306396 A	15-05-1997
			CA 2235346 A1	01-05-1997
			CN 1202819 A	23-12-1998
			DE 69622574 D1	29-08-2002
			DE 69622574 T2	19-12-2002
			DK 855907 T3	11-11-2002
			EP 0855907 A1	05-08-1998
			ES 2179213 T3	16-01-2003
			WO 9715295 A1	01-05-1997
			HU 9802983 A2	28-06-1999
			JP 2000500436 T	18-01-2000
			NZ 320337 A	23-12-1998
			PT 855907 T	29-11-2002
			US 6325990 B1	04-12-2001

FR 2709131	A	24-02-1995	FR 2709131 A1	24-02-1995
			AT 227562 T	15-11-2002
			CA 2130305 A1	19-02-1995
			DE 69431700 D1	19-12-2002
			DE 69431700 T2	26-02-2004
			EP 0639372 A1	22-02-1995
			JP 7233091 A	05-09-1995
			US 5582815 A	10-12-1996

WO 2004112798	A	29-12-2004	FR 2856301 A1	24-12-2004
			WO 2004112798 A1	29-12-2004

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82