

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 29.04.94.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : *Société dite: LABORATOIRE L.
LAFON — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : Laurent Philippe.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 03.11.95 Bulletin 95/44.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Lavoix.

⑤4 Nouvelle forme galénique pour l'administration transdermique.

⑤7 L'invention a pour objet une composition destinée à
former sur la peau une pellicule pour l'administration trans-
dermique d'un principe actif, qui comprend:

- a) un principe actif
- b) de 5 à 25 % en poids d'une composition polymère ad-
hésive
- c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
- d) de 50 à 95 % en poids d'un solvant volatil.



La présente invention concerne une nouvelle forme galénique pour l'administration transdermique d'un principe actif.

5 On a développé dans les années 1980 des systèmes transdermiques qui sont appliqués sur une surface délimitée de la peau et qui servent de support ou de véhicule à un ou plusieurs principes actifs, destinés généralement à exercer une action générale après libération et passage à travers la barrière cutanée.

10 Ces systèmes, appelés généralement "patches transdermiques", présentent par rapport aux formes dermatologiques classiques telles que onguents, pommades, gels, solutions, lotions, un certain nombre d'avantages:

- 15 - passage direct et continu dans la circulation générale,
- suppression du premier passage hépatique et/ou des dégradations dans le tractus digestif avec pour conséquence une diminution des effets secondaires,
- prolongation de la durée d'action,
- maintien d'un taux constant de principes actifs dans
- 20 le plasma,
- augmentation de l'observance par diminution de la fréquence des prises,
- diminution des variations inter-individuelles,
- maîtrise de la dose administrée grâce à un système
- 25 matriciel ou membranaire à réservoir,
- obtention d'une concentration constante de principe actif durant la durée de l'application.

30 Malgré le degré d'innovation apporté par ces systèmes, il n'existe aujourd'hui que très peu de spécialités sous cette forme. Ceci est dû au fait que ces dispositifs exigent :

- . une technologie de fabrication très sophistiquée,
- . des sites de production rares qui appartiennent à

quelques grands groupes qui en ont le monopole,
. ceci entraîne un coût élevé de fabrication et un prix
de revient et de vente important. Ces systèmes sont en
définitif réservés à des produits chers.

- 5 La présente invention vise à fournir de
nouvelles formes galéniques pour l'administration
transdermique d'un principe actif
- qui soient très simples à mettre en oeuvre, ne deman-
dent pas d'installations industrielles lourdes, compli-
10 quées et onéreuses,
- qui soient polyvalentes : à la fois sur le plan de la
formulation que sur les modalités d'application lors de
l'utilisation,
- qui soient intéressantes sur le plan économique avec
15 un moindre coût de réalisation.

A cet effet, la présente invention a pour
objet une composition destinée à former sur la peau une
pellicule pour l'administration transdermique d'un
principe actif, qui comprend :

- 20 a) un principe actif
b) de 5 à 25 % en poids d'une composition polymère
adhésive
c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
d) de 50 à 95 % en poids d'un solvant volatil.

- 25 Dans la présente invention par principe actif
on désigne principalement un médicament ou une substance
ayant des propriétés thérapeutiques.

Ces médicaments sont notamment des vitamines
lipophiles telles que les vitamines D et E et leurs
30 dérivés, des hormones telles que la calcitonine, des
stéroïdes tels que l'estradiol et ses esters et la
prednisone, ou la nicotine.

Les pourcentages des principes actifs dans
les compositions de l'invention dépendent évidemment de
35 la nature du principe actif. Généralement les pourcenta-

ges sont de 0,01 à 10% en poids.

La composition polymère adhésive peut comprendre des polymères et des copolymères tels que des silicones, et notamment des polysiloxanes, des polymères
5 cellulosiques, et notamment la méthyl cellulose, la méthyléthyl cellulose et l'hydroxy propyl méthyl cellulose, des polymères acryliques (ou acrylates), des polymères vinyliques et des polyacrylamides ou des copolymères.

Comme exemple de polysiloxanes on peut citer
10 les polydiméthylsiloxanes, tels que diméthicone, et polysiloxanes voisins tels que diméthicone copolyol.

La composition polymère adhésive représente de préférence 9 à 12 % du poids de la composition.

Les promoteurs d'absorption peuvent être
15 choisis parmi le propylèneglycol, l'hexylèneglycol, le dipélargonate de propylène glycol, l'éther monoéthylrique de glycéryle, du diéthylène glycol, des monoglycérides, du monooléate des glycérides éthoxylés (avec 8 à 10 motifs oxyde d'éthylène), de l'azone (1-dodécyl azocycloheptane-2-one), du myristate d'isopropyle, du myristate
20 d'octyle, du myristate de dodécyle, l'alcool myristique, l'alcool laurique, l'acide laurique, le lactate de lauryle, le terpinol, le l-menthol, le d-limonène, la β -cyclodextrine et ses dérivés ou des agents tensioactifs
25 tels que polysorbates, esters de sorbitan, esters de saccharose, acides gras, sels biliaires, ou encore des produits lipophiles et/ou hydrophiles et/ou amphiphiles tels que esters du polyglycérol, N-méthylpyrrolidone, glycérides polyglycosylés et lactate de cétyle.

30 Le promoteur d'absorption représente de préférence de 5 à 25 % du poids de la composition.

Le choix du solvant volatil dépend du polymère.

Ainsi, avec des silicones on peut utiliser
35 des polydiméthylcyclosiloxane, tels que des mélanges à

4 et 5 chaînons contenant du cyclométhicone ou du diméthicone.

Avec des polymères organiques on peut utiliser des solvants tels que éthanol, isopropanol, chloroforme, heptane, acétate d'éthyle.

Le solvant représente de préférence de 65 à 85 % du poids de la composition.

La composition selon l'invention peut être contenue dans un appareil distributeur qui délivre des doses définies et reproductibles de composition. Par exemple l'appareil distributeur délivre une goutte de composition et cette goutte peut être étalée sur la peau à l'aide d'un pinceau ou d'une bille que l'on fait rouler sur la peau.

La présente invention trouve une utilisation particulièrement intéressante pour l'administration transdermique de vitamine D₃ (cholecalciférol).

Des études récentes tendent à montrer que toutes les populations des pays occidentaux et en particulier les pays européens sont carencées en hiver en vitamine D. Le phénomène est de moindre importance aux Etats-Unis et dans les Pays Scandinaves qui ont une alimentation enrichie en vitamine D₃.

En général, l'hypovitaminose a été observée chez les personnes âgées de tous les pays et se manifeste par une ostéomalacie et des phénomènes anormaux dans la chimie des os.

Les causes de carence sont :

- . apport alimentaire insuffisant quantitativement et qualitativement : oeufs, beurre, foie, poissons gras...
- . le manque d'ensoleillement car la synthèse cutanée se fait sous l'effet des rayons U.V.. Cette source d'approvisionnement en vitamine D naturelle est fortement dépendante des conditions climatiques.

- . le syndrome de mal absorption : chez le sujet âgé il

existe une diminution de l'absorption intestinale de la vitamine D du fait de la diminution des fonctions hépatique et rénale.

Actuellement les spécialités disponibles sur le marché se présentent essentiellement sous des formes galéniques pour voie orale et quelques unes pour la voie injectable (IM).

Or, la voie orale n'est pas toujours bien assimilée et la voie injectable pas toujours acceptée par les personnes âgées.

La présente invention a donc plus spécifiquement pour objet une composition destinée à former sur la peau une pellicule par l'administration transdermique de vitamine D₃ ou un dérivé hydroxylé de vitamine D₃ et qui comprend :

- a) de la vitamine D₃ ou un dérivé hydroxylé de vitamine D₃
- b) de 9 à 12 % en poids d'une composition polymère adhésive
- c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
- d) de 65 à 85 % en poids d'un solvant volatil.

On donnera ci-après des exemples de compositions selon l'invention.

Exemples 1 à 11 : Compositions à base de vitamine D₃.

On a préparé les compositions figurant dans le tableau ci-après en mélangeant les différents constituants jusqu'à obtenir un mélange homogène.

	1 (g)	2 (g)	3 (g)	4 (g)	5 (g)	6 (g)	7 (g)	8 (g)	9 (g)	10 (g)	11 (g)
cholécalférol	0,0825	0,0825	0,600	1,050	0,750	0,300	0,0825	0,600	0,140	0,280	1,120
dipélgargonate de propylène glycol	-----	-----	7,500	7,500	7,500	7,500	-----	7,500	22,500	22,500	22,500
Cyclométhicone/ diméthiconol (1)	30,000	30,000	22,500	22,500	-----	-----	30,000	22,500	76,658	75,818	70,778
Diméthicone/ diméthiconol (2)	-----	-----	-----	-----	22,500	22,500	---	---	---	---	---
Alpha tocophérol (conservateur)	-----	0,413	---	3,500	-----	1,500	---	-----	0,700	1,400	5,600
BHT/chlorure de benzalkonium (3) (conservateur)	-----	-----	-----	-----	-----	---	BHT 0,495	BHT 3,600	(3) 0,002	(3) 0,002	(3) 0,002

(1) Solution à 13% de diméthiconol dans une cyclométhicone

(2) Solution à 13% de diméthiconol dans une diméthicone de faible viscosité.

Au moment de l'utilisation, à l'aide d'un système applicateur, on dépose une goutte dans une composition sur la peau et on étale sur une surface déterminée.

- 5 La pellicule transdermique se forme après évaporation du solvant silicone.

Exemple 12 : Composition à base de 1,2,5-dihydroxycholécalfiérol.

10	A.	1,25 dihydroxycholécalfiérol	2 µg
	B.	Monoéthyléther de diéthylène glycol	2,50%
	C.	Monooléate de glycéryle	1,25%
	D.	Dipélargeonate de propylène glycol	1,25%
	E.	Diméthylpolysiloxane	55,00%
15	F.	Cyclométhicone	QSP 100 µl

Exemple 13 : Composition à base de calcitonine.

	A.	Calcitonine	100 UI
	B.	Azone	10 %
20	C.	Copolymère de polyacryl amide d'isoparaffine et d'alcools lauriques polyoxyéthylénés	5 %
	D.	Propylèneglycol	20 %
	E.	Diméthicone et diméthiconol	20 %
25	F.	Polydiméthylcyclsiloxane	QSP 50 microlitres

Exemple 14 : Composition à base d'ester d'estradiol.

	A.	Ester propionique et nicotinique d'estradiol	1,3 mg
30	B.	Monoéthyléther de diéthylène glycol	5 %
	C.	Monooléate de glycéryle	2,5 %
	D.	Dipélargeonate de propylène glycol	2,5 %
	E.	Diméthicone et diméthiconol	55 %
	F.	Polydiméthylcyclsiloxane	QSP 100 µl

Exemple 15 : Composition à base de prednisone.

	A.	Prednisone	2 mg
	B.	Azone	5 %
	C.	Bétacyclodextrine	10 %
5	D.	Cyclométhicone et diméthiconol	20 %
	E.	Ethanol	10 %
	F.	Polydiméthylcyclosiloxane	QSP 100 µl

Exemple 16 : Composition à base de calcitonine

10	A.	Calcitonine	100 UI
	B.	Azone	10 %
	C.	Copolymère de polyacrylamide d'isoparaffine polyoxyéthylénés	5 %
	D.	Propylène glycol	5 %
15	E.	Cyclométhicone et diméthiconol	40 %
	F.	Ethanol	10%
	G.	Polydiméthylcyclosiloxane	QSP 100 µl

REVENDICATIONS

1. Composition destinée à former sur la peau une pellicule pour l'administration transdermique d'un principe actif, qui comprend :

- 5 a) un principe actif
b) de 5 à 25 % en poids d'une composition polymère adhésive
c) de 0 à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption et
d) de 50 à 95 % en poids d'un solvant volatil.

10 2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le principe actif est choisi parmi les vitamines lipophiles, les hormones et les stéroïdes.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le principe actif est choisi parmi les
15 vitamines D₃ et ses dérivés hydroxylés.

4. Composition selon la revendication 1 à 3, dans laquelle la composition polymère adhésive comprend des silicones.

5. Composition selon la revendication 4, dans
20 laquelle les silicones sont des polysiloxanes.

6. Composition selon la revendication 4 ou 5, dans laquelle le solvant est un polydiméthylcyclsiloxane.

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
national

FA 498844

FR 9405272

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 560 014 (ATRIX LABORATORIES INC.) * revendications 1-17,27 * * page 8, colonne 13, ligne 47 - ligne 55 * * page 7, colonne 12, ligne 54 - ligne 58 * ---	1-3
X	US-A-3 836 647 (P. M. LANGE) * colonne 3, ligne 8 - ligne 25 * * colonne 3, ligne 36 - ligne 45 * * revendications 1-8 * ---	1,2,4,5
X	EP-A-0 521 455 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) * revendications 1-8 * * page 3, ligne 33 - page 4, ligne 54 * ---	1
X	EP-A-0 409 550 (ETHICON INC.) * revendications 1-9 * * exemples 1-2; tableau I * ---	1
X	EP-A-0 289 900 (ABBOTT LABORATORIES) * le document en entier * ---	1
X	EP-A-0 164 999 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) * revendications 1-21 * * page 11, ligne 25 - page 12, ligne 8 * ---	1
X	DE-A-21 40 491 (T. W. PAWLOWA ET AL) * revendications 1-5 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K A61L
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
2 Février 1995		Siatou, E
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général 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		