



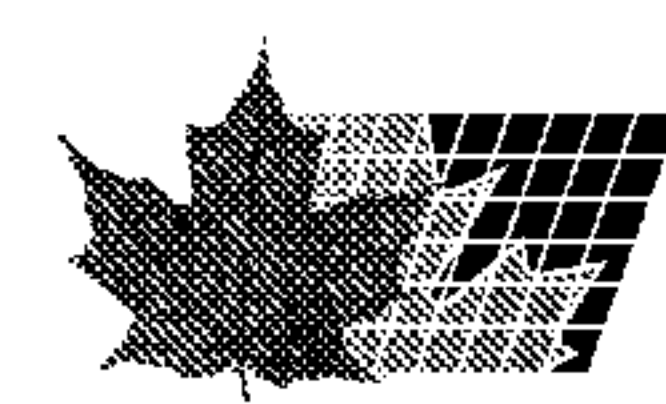
(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2006/11/30  
(87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2007/06/07  
(45) **Date de délivrance/Issue Date:** 2014/01/21  
(85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2008/05/27  
(86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** FR 2006/051259  
(87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2007/063254  
(30) **Priorité/Priority:** 2005/11/30 (FR0512176)

(51) **Cl.Int./Int.Cl. A61K 9/12** (2006.01),  
**A61K 31/573** (2006.01), **A61K 47/10** (2006.01),  
**A61K 47/44** (2006.01), **A61P 17/00** (2006.01),  
**A61P 17/06** (2006.01)  
(72) **Inventeurs/Inventors:**  
WILLCOX, NATHALIE, FR;  
ORSONI, SANDRINE, FR  
(73) **Propriétaire/Owner:**  
GALDERMA S.A., CH  
(74) **Agent:** ROBIC

(54) **Titre : COMPOSITION SOUS FORME DE SPRAY COMPRENANT UN CORTICOÏDE ET UNE PHASE HUILEUSE**  
(54) **Title: COMPOSITION IN THE FORM OF A SPRAY CONTAINING A CORTICOID AND AN OIL PHASE**

(57) **Abrégé/Abstract:**

L' invention se rapporte à une composition anhydre sous forme de spray comprenant en tant qu'actif pharmaceutique un corticoïde, préférentiellement le propionate de clobetasol, et une phase huileuse dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation, à son utilisation en dermatologie . Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la phase huileuse contient des triglycérides à chaîne moyenne, une ou plusieurs huiles de silicone et l'huile d'amande clouée. La composition de l'invention ne contient pas de dérivé de Vitamine D.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
7 juin 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2007/063254 A1**

## (51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/12 (2006.01)	A61K 47/44 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)	A61P 17/06 (2006.01)

## (21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2006/051259

## (22) Date de dépôt international :

30 novembre 2006 (30.11.2006)

## (25) Langue de dépôt :

français

## (26) Langue de publication :

français

## (30) Données relatives à la priorité :

0512176 30 novembre 2005 (30.11.2005) FR

(71) **Déposant** (pour tous les États désignés sauf US) : **GALDERMA S.A.** [CH/CH]; Zugerstrasse 8, CH-6330 Cham (CH).

## (72) Inventeurs; et

(75) **Inventeurs/Déposants** (pour US seulement) : **WILLCOX, Nathalie** [FR/FR]; 893, chemin de la Siagne, F-06460 Saint Vallier de Thiey (FR). **ORSONI, Sandrine** [FR/FR]; Les Jardins de Mandelieu, 522, rue de Boeri, F-06210 Mandelieu (FR).(74) **Mandataire** : **ANDRAL, Christophe**; L'OREAL, 25-29 Quai Aulagnier - DIPI, F-92665 Asnieres-sur-seine Cedex (FR).(81) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**Publiée :**

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

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) **Title:** COMPOSITION IN THE FORM OF A SPRAY CONTAINING A CORTICOID AND AN OIL PHASE(54) **Titre :** COMPOSITION SOUS FORME DE SPRAY COMPRENANT UN CORTICOIDE ET UNE PHASE HUILEUSE(57) **Abstract:** The invention relates to an anhydrous composition in the form of a spray containing a corticoid as an active pharmaceutical ingredient, preferably clobetasol propionate, and an oil phase in a physiologically-acceptable medium. The invention also relates to the method for preparing said composition and to the use thereof in dermatology. In an advantageous embodiment of the invention, the oil phase contains medium-chain triglycerides, one or more silicon oils and sweet almond oil. The inventive composition contains no vitamin D derivatives.(57) **Abrégé :** L'invention se rapporte à une composition anhydre sous forme de spray comprenant en tant qu'actif pharmaceutique un corticoïde, préférentiellement le propionate de clobetasol, et une phase huileuse dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation, à son utilisation en dermatologie. Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la phase huileuse contient des triglycérides à chaîne moyenne, une ou plusieurs huiles de silicone et l'huile d'amande douce. La composition de l'invention ne contient pas de dérivé de Vitamine D.

WO 2007/063254 A1

## COMPOSITION SOUS FORME DE SPRAY COMPRENANT UN CORTICOIDE ET UNE PHASE HUILEUSE

L'invention se rapporte à une composition anhydre sous forme de spray comprenant en tant  
5 qu'actif pharmaceutique un corticoïde, préférentiellement le propionate de clobétasol et une  
phase huileuse dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation,  
à son utilisation en dermatologie.

Dans le domaine de la dermatologie et de la formulation de compositions pharmaceutiques,  
10 l'homme du métier est amené à chercher des compositions qui, non seulement doivent être  
stable 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  
15 préférentiellement non irritantes.

Il existe actuellement de nombreuses compositions topiques comprenant un agent actif de  
type corticoïde 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  
20 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 applications 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".

25 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 d'abeille  
blanche ou alcool cétostéarylique qui conduisent à la formation d'une crème visqueuse. Cette  
30 viscosité confère donc au produit une difficulté d'application. Mais ces compositions  
présentent 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 touchés 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

5 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, 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

10 chronique telle que le psoriasis ne suivent pas leur traitement. Il a été démontré que l'adhésion du patient à son traitement est directement liées aux les 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

15 ou une mousse plutôt qu'un onguent, une crème ou un gel.

L'homme du métier souhaite donc améliorer ces paramètres par la présente invention.

A la lecture de l'art antérieur, les compositions existantes contiennent souvent un fort

20 pourcentage de vaseline pour favoriser l'occlusivité et la pénétration de l'actif mais présente donc l'inconvénient d'être très gras et collants, ne favorisant pas ainsi le confort et la facilité d'application. Les autres types de compositions couramment rencontrées dans l'art antérieur contiennent un fort pourcentage de glycol propénétrant afin de favoriser la pénétration de l'actif mais sont collants et peuvent provoquer des problèmes d'intolérance. (« The critical

25 role of the vehicle to therapeutic efficacy and patient compliance" Piacquadio & all, Journal of American Academy of dermatology, August 1998). Les brevets américains US 5,972,920 et US 6,579,512 décrivent des compositions pulvérisables comprenant un fort pourcentage de solvants alcooliques et/ou volatils, et non pas de type huileux. Bien que plus faciles d'application, ces compositions ne peuvent apporter l'effet émollient souhaité pour le confort

30 des patients.

Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est donc de concevoir une composition anhydre stable physiquement et chimiquement, contenant du propionate de

clobétasol 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 « composition contenant du propionate de clobétasol », on entend toute composition comprenant  
5 exclusivement à titre de principe actif le propionate de clobétasol. En particulier, la composition ne contient pas de dérivé de vitamine D, et notamment pas de calcitriol.

Par stabilité physique selon l'invention, on entend une composition ne présentant aucune modification d'aspect macroscopique (séparation de phase, changement de couleur d'aspect,  
10 etc..) ni microscopique (recristallisation de l'actif) après stockage aux températures de 25°C, 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  
15 stable en principe actif signifie selon l'invention que la 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% et plus particulièrement à 95% de la teneur initiale à T0.

20 La demanderesse a trouvé de manière surprenante qu'une composition liquide à température ambiante, de préférence pulvérisable, comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un corticoïde sous forme solubilisée et plus particulièrement le propionate de clobétasol ;
- 25 b) une phase huileuse composée d'une ou plusieurs huiles ;

ladite composition ne comprenant pas de dérivé de vitamine D, conduisait à une composition qui résout les problèmes posés.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le corticostéroïde est choisi dans le  
30 groupe constitué par la bétaméthasone, le clobétasol, le clobétasone, le désoximéthasone, le diflucortolon, le diflorasone, le fluocinonide, le fluméthasone, le fluocinolon, le fluticasone, le fluprednidène, l'halcinonide, l'hydrocortisone, le mométhasone, le triamcinolon et leurs esters et acétonides pharmaceutiquement acceptables et leurs mélanges.

La composition selon l'invention comprend plus particulièrement à titre de principe actif un corticostéroïde, de préférence du propionate de clobétasol.

Par « liquide à température ambiante », on entend une composition ayant une viscosité comprise entre 3 et 30 Pa.s (3000 et 30000 centipoises), viscosité mesurée avec un appareil Brookfield modèle LVDV II + mobile n° 4, à une vitesse de 30 tours/mn pendant 30 secondes et à une température de 25 °C +/- 3 °C.

La composition de la présente invention, est stable chimiquement et physiquement tout en permettant une bonne pénétration des principes actifs. Elle présente également une très bonne acceptabilité et tolérance auprès des patients, de par sa formule spray, 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 dermatologiques et plus particulièrement bien adaptée pour le traitement du psoriasis.

L'invention telle que décrite de façon large, concerne donc une composition liquide à température ambiante, de préférence pulvérisable, comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

a) une quantité thérapeutiquement efficace de propionate de clobetasol sous forme solubilisée ;et

b) une phase huileuse composée d'une ou plusieurs huiles,

ladite composition ne comprenant pas de dérivé de vitamine D, en particulier ne comprenant pas de calcitriol.

L'invention telle que revendiquée concerne toutefois plus spécifiquement une composition anhydre liquide à température ambiante, stable physiquement et chimiquement, comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

c) du propionate de clobétasol sous forme solubilisée; et

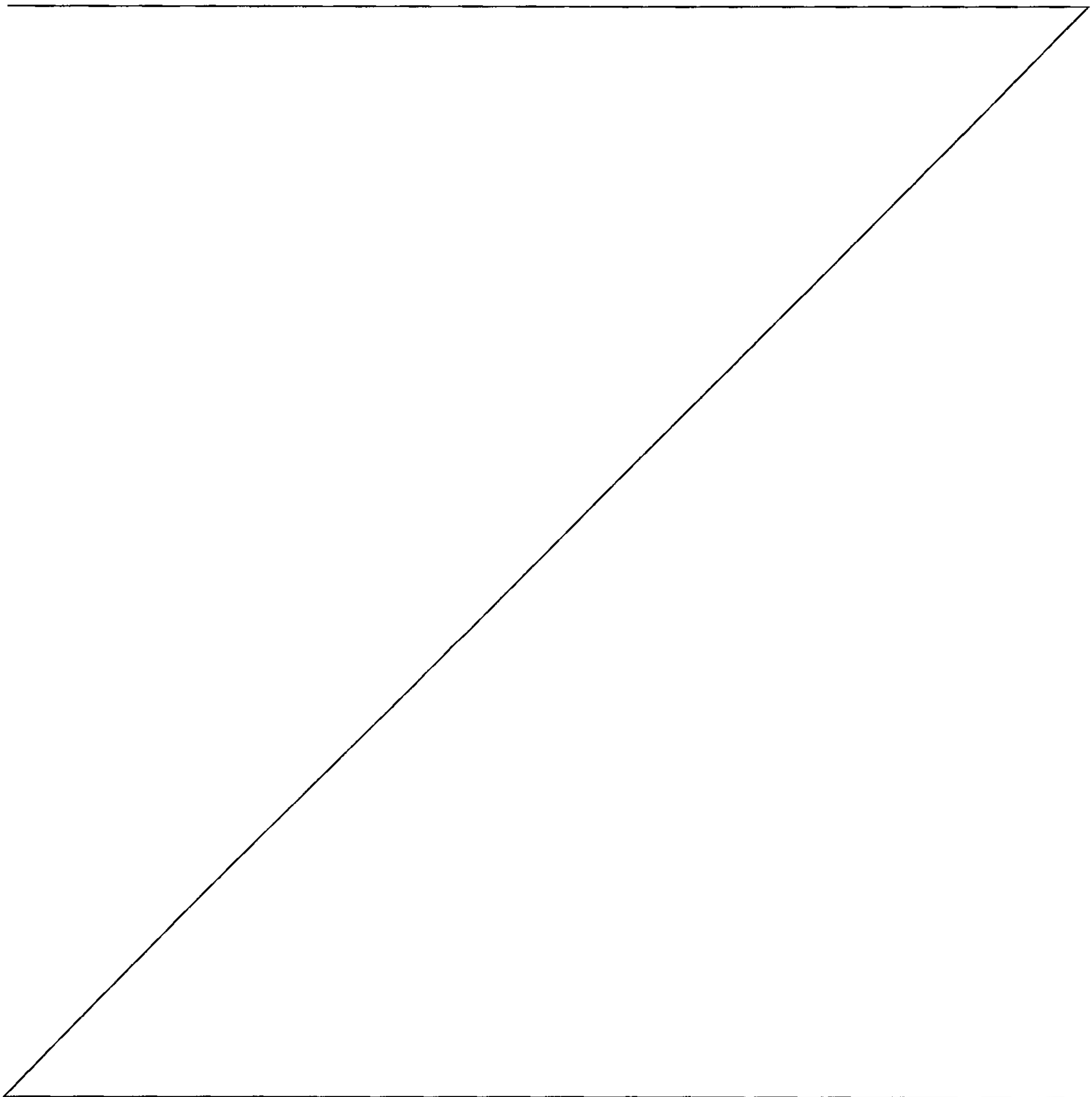
d) une phase huileuse composée d'une ou plusieurs huiles comme seul solvant du propionate de clobétasol;

ladite composition ne comprenant pas de dérivé de vitamine D, et ne comprenant ni solvant alcoolique ni solvant glycolique.

4a

Par forme solubilisée, on entend une dispersion de l'actif à l'état moléculaire dans un liquide, aucune cristallisation de l'actif n'étant visible à l'œil nu ni même au microscope optique en polarisation croisée.

Par composition pulvérisable, on entend une composition liquide, fluide et qui s'écoule rapidement sous son propre poids, à température ambiante. Par température ambiante, on entend une température d'environ 25°C.



Le spray peut être obtenu par des moyens conventionnels de formulation connus de l'homme du métier, comme cela est expliqué ci-après.

De préférence, la composition est anhydre. Par composition anhydre, on entend au sens de la présente invention, une composition sensiblement exempte d'eau, c'est-à-dire présentant une teneur en eau inférieure ou égale à 5% en poids par rapport au poids total de la composition, en particulier inférieure ou égale 1%, de préférence égale à zéro.

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 0,01%, 0,025% ou 0,05% de propionate de clobétasol en poids par rapport au poids total de la composition.

Par phase huileuse, selon l'invention, on entend une phase huileuse convenant pour une composition pharmaceutique.

La forme huileuse est idéale pour la pathologie psoriasis et proche d'une huile de massage cosmétique. Cette forme huileuse liquide permet d'apporter au patient un confort d'émollience sans les inconvénients de l'application d'une pommade épaisse, très collante et grasse.

Le choix et le ratio du mélange d'huiles sont effectués en fonction de leurs pouvoirs d'étalement, de leurs qualités chimiques et de leur pouvoir solvant du principe actif. Le choix des huiles utilisables selon l'invention se fera de telle sorte que leur mélange soit limpide et stable dans le temps.

L'huile majoritaire de la phase huileuse selon la présente invention joue entre autres le rôle de solubilisant de l'actif (appelé aussi solvant d'actif). L'actif est entièrement solubilisé dans l'huile majoritaire. Les huiles sont les seuls solvants d'actifs utilisables selon la présente invention. Ainsi, sont en particulier exclus de la présente invention les solvants alcooliques et glycoliques.

## 6

Par huile majoritaire selon l'invention, on entend une huile présente à un pourcentage supérieure ou égal à 50% en poids par rapport au poids total de la phase huileuse de la composition.

La quantité d'huile solvante à insérer dans la composition sera définie par la quantité d'actif à solubiliser. A cette fin et comme les montre les exemples de la présente demande, la solubilité de l'actif a été testée dans différentes huiles utilisables dans la composition selon l'invention.

La phase huileuse de la composition selon l'invention 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<sup>\*</sup>352, le Marcol<sup>\*</sup>82, Marcol<sup>\*</sup>152 vendus par la société Esso.

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.

Comme huile animale, on peut citer l'huile de lanoline, le squalene, l'huile de poisson, l'huile de vison.

Comme huile synthétique, on peut citer l'octyldodecanol, un ester tel que le cetearyl isononanoate comme le produit vendu sous le nom de Cetiol<sup>\*</sup>SN par la société Cognis France, le diisopropyl adipate comme le produit vendu sous le nom de Ceraphyl<sup>\*</sup>230 par la société ISF, le palmitate d'isopropyle comme le produit vendu sous le nom de Crodamol IPP<sup>\*</sup> par la société Croda, l'isononyl isononanoate tel le Dub Inin<sup>\*</sup> de la société Stréarinerie Dubois, le caprylique caprique triglycérider tel que Miglyol<sup>\*</sup>812 vendu par la société Huls / Lambert Rivière, le dioctyl ether tel que le Cetiol<sup>\*</sup>OE vendu par la société COGNIS France, le PPG-15 stearyl ether tel l'Arlamol E<sup>\*</sup> vendu par Uniqema ; l'ethyl oleate tel que le Crodamol OE<sup>\*</sup> vendu par CRODA..

Comme huile de silicone, on peut citer une diméthicone comme le produit vendu sous le nom de Dow Corning 200 fluid<sup>\*</sup> ou la Q7 9120<sup>\*</sup> de Dow Corning, une cyclométhicone comme le produit vendu sous le nom de Dow Corning 244<sup>\*</sup> fluid par la société Dow Corning ou le produit vendu sous le nom le Mirasil CM5<sup>\*</sup> par la société SACI-CFPA. On peut également citer les huiles de silicones volatiles telles les siloxanes linéaires et plus préférentiellement

\* Marques de commerce

l'héxaméthylidisiloxane. On peut citer à titre d'exemple le produit commercialisé par la société DOW CORNING, le DC Fluid 0.65cSt.\*

Préférentiellement, les composés constituant la phase huileuse de la composition selon l'invention sont les triglycérides caprilique/caprique, commercialisé sous le nom de Miglyol<sup>\*</sup> 812, l'isononanoate de cétéaryle commercialisé sous le nom de Cetiol SN<sup>\*</sup>, les cyclométhicones tel que le cyclométhicone 5 commercialisé sous le nom le Mirasil CM5<sup>\*</sup>, les diméthicones telle que la diméthicone 200 de viscosité 20cst, l'huile d'amande douce, l'éthyl oleate le dioctyl ether et le PPG-15 stearyl ether, utilisés seul ou en mélange.

Les raisons du choix de ces composés préférés sont les suivantes :

- Choix du triglycérides caprilique/caprique

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<sup>\*</sup> utilisé sont composés d'acides gras caprylique (C8) et caprique (C10) dérivés de l'huile de coco ou l'huile de noyau de palme.

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 ;
- pas de sensation de gras à l'application, ne laisse pas de résidus gras.

- Choix de l'isononanoate de cétéaryle

L'isononanoate de cétéaryle est un ester qui a la particularité de présenter un toucher sec et doux au niveau de la peau.

- Choix du cyclométhicone 5

Le cyclométhicone 5 est une huile de silicone volatile qui permet une application aisée au niveau de la peau et laisse une sensation relativement sèche après application.

\* Marques de commerce

- Choix de la diméthicone 200 de viscosité 20cst

Le diméthicone est une huile de silicone qui permet une application aisée au niveau de la peau, évite le savonnement des corps gras et laisse une sensation de toucher non gras après application.

5

- Choix de l'huile d'amande douce

L'huile d'amande douce est une huile végétale utilisée pour ses propriétés adoucissantes.

- Choix du dioctyl éther et du PPG-15 stearyl ether

10 Ces deux éthers ont été choisis préférentiellement car ils sont bons solvants du principe actif. Ils sont également bons émoullients et laissent un toucher sec agréable.

Le mélange et le choix judicieux des huiles permettent d'obtenir un produit totalement huileux mais bien moins gras et collant que les onguents ou pommades.

15

Cela permet également au patient d'appliquer le produit sous forme pulvérisée et permet un massage éventuel de la région à traiter, contrairement à un produit pulvérisé très volatil.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 50 et 99% en poids par rapport au poids total de phase huileuse, de préférence entre 70 et 99% en poids, et plus préférentiellement entre 85%et 99% en poids.

20

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

25

- a) entre 0,0001 et 0,1% de propionate de clobetasol ;
- b) entre 50 et 99,9999% d'une phase huileuse composée par une ou plusieurs huiles, choisi parmi les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle, l'éthyl oleate, le PPG-15 stearyl ether, le dioctyl ether, les cyclométhicones, les diméthicones, l'huile d'amande douce,

30

ladite composition ne comprenant pas de dérivé de vitamine D.

Plus particulièrement, la composition pulvérisable préférée selon la présente invention comprend, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) entre 0,001 et 0,05% de propionate de clobetasol ;
- b) entre 85% et 99,999% d'une phase huileuse composée par une ou plusieurs huiles, choisi parmi les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle, l'éthyl oleate, le PPG-15 stearyl ether, le dioctyl ether et les cyclométhicones, les diméthicones, l'huile d'amande douce,

ladite composition ne comprenant pas de dérivé de vitamine D.

La composition selon l'invention peut également contenir des tensioactifs. Les tensioactifs utilisables selon l'invention sont de type tensioactif 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)

De préférence, la composition selon l'invention comprend également des agents propénétrants. Les agents propénétrants utilisables selon l'invention sont du type alcool tel l'éthanol, ou de type glycol tel le 1,2 propanediol, connu sous le nom de propylène glycol vendu par la société Dow Chemical, ou de type diméthyl isosorbide tel que Arlasolve DMI\* vendu par Uniqema, l'éthoxydiglycol vendu sous le nom de Transcutol HP\* par Gattefossé, l'oleyl alcool vendu sous le nom de HD Eutanol V PH\* par Cognis, le n-méthyl 2 pyrrolidone vendu sous le nom de Pharmasolve\* par ISP et leurs mélanges.

L'agent propénétrant est avantageusement choisi parmi les acides gras et leurs esters, tels que notamment le myristyl lactate, le PEG8 caprylic/capric glycerides vendu sous le nom de Labrasol\* par Gattefossé, l'acide oléique vendu sous le nom de Oleine V2\* par Stearinerie Dubois, le propylène glycol monolaurate vendu sous le nom de Lauroglycol FCC\* par Gattefossé, et leurs mélanges.

De préférence, les propénétrants utilisés sont différents du propylène glycol. En effet, la présence de ces propénétrants permet de formuler le corticoïde dans des formules anhydres propénétrantes sans utiliser de propylène glycol.

\* Marques de commerce

Encore plus préférentiellement, les propénétrants sont choisis parmi le myristyl lactate, le dimethyl isosorbide, la n-methyl 2 pyrrolidone, le PEG8 caprilic/capric glycerides et l'acide oleique. Encore plus préférentiellement, le propénétrant est le myristyl lactate. Avantageusement, lorsque ce propénétrant est utilisé, au moins une huile de la composition  
5 est l'isononanoate de cétéaryle.

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

- des agents mouillants ;
- 10 - des agents d'amélioration de l'odeur ;
- des agents conservateurs;
- des agents stabilisants ;
- des agents régulateurs d'humidité ;
- des agents régulateurs de pH ;
- 15 - des agents modificateurs de pression osmotique ;
- des agents émulsionnants ;
- des filtres UV-A et UV-B ;
- des agents propénétrants ;
- des agents chélatants ;
- 20 - des agents anti-oxydants ;
- 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  
25 intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée.

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

30 Le spray présente de nombreux avantages par rapport à des formes classiques comme la facilité à délivrer la formule dans des zones très difficiles du corps à traiter, la possibilité de contrôler aisément la dose délivrée ou l'absence de contamination durant l'utilisation.

La composition selon l'invention est donc administrée sous la forme d'une composition pulvérisable. Celle-ci peut être obtenue 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, 5 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 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 10 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. Pour 15 la composition selon l'invention, on peut utiliser un flacon vaporisateur doseur dont les caractéristiques de surface d'application et de doses sont contrôlées et reproductibles. Par exemple, le vaporisateur peut être constitué d'un flacon équipé d'une valve doseuse.

La composition de la présente invention, est stable chimiquement et physiquement tout en permettant une bonne pénétration du principe actif. Elle présente également une très bonne 20 acceptabilité et tolérance auprès des patients, de par sa formule spray, 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 dermatologiques.

25 La présente invention a donc 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 30 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, 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,
- 5 - 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,
  - des proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment des épithélioma baso et spinocellulaires,
- 10 - des lésions précancéreuses cutanées notamment les kératoacanthomes,
  - des dermatoses immunes notamment le lupus érythémateux,
  - des maladies immunes bulleuses,
  - des maladies du collagène notamment la sclérodermie,
  - des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- 15 - 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
- 20 simple ou la dermite séborrhéique,
  - 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
- 25 insulino-dépendant ou le syndrome X,
  - des affections inflammatoires telles que l'arthrite,
  - des états cancéreux ou précancéreux,
  - de l'alopecie de différentes origines, notamment l'alopecie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements,
- 30 - des troubles du systèmes immunitaire, tel l'asthme, le diabète sucré de type I, la sclérose en plaque, ou autres disfonctionnements sélectifs du système immunitaire, ou
  - des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension.

Dans un mode préféré d'utilisation de la composition, celle-ci contiendra 0.01%, 0.025% ou 0.05% de 17-propionate de clobétasol et sera utilisée pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter le psoriasis.

- 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 Procédé de fabrication des compositions selon l'invention**

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

Dans un flacon introduire l'huile solvante.

Mettre sous agitation puis ajouter le PROPIONATE DE CLOBETASOL.

- 15 Continuer l'agitation jusqu'à solubilisation du propionate de clobetasol.  
Lorsque l'actif est parfaitement solubilisé, introduire successivement le reste des constituants de la formule.  
Laisser sous agitation jusqu'à parfaite homogénéité du mélange.

### 20 **Exemple 2**

CONSTITUANTS	%
CYCLOMETHICONE 5	Qs 100
TRIGLYCERIDES A CHAINE MOYENNE	40
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
1,2 PROPANEDIOL	10
HUILE D'AMANDE DOUCE	5

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 1.

On obtient une solution liquide très légèrement jaune.

25

### **Exemple 3**

CONSTITUANTS	%
--------------	---

CETEARYL ISONONANOATE	Qs 100
TRIGLYCERIDES A CHAINE MOYENNE	40
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
DIMETHICONE, 20CST	10
HUILE D'AMANDE DOUCE	5

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 1.

On obtient une solution liquide très légèrement jaune.

5

#### **Exemple 4**

CONSTITUANTS	%
TRIGLYCERIDES A CHAINE MOYENNE	Qs 100
CYCLOMETHICONE 5	45
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
DIMETHICONE , 20CST	10
HUILE D'AMANDE DOUCE	5

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 2.

10 On obtient une solution liquide très légèrement jaune.

#### **Exemple 5**

CONSTITUANTS	%
TRIGLYCERIDES A CHAINE MOYENNE	QS 100
CYCLOMETHICONE 5	35
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
DIMETHICONE , 20CST	10
HUILE D'AMANDE DOUCE	5

15 Le mode opératoire est celui décrit en exemple 1

On obtient une solution liquide très légèrement jaune.

#### **Exemple 6**

CONSTITUANTS	%
CETEARYL ISONONANOATE	QS 100
CYCLOMETHICONE 5	35
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.05
PROPYLENE GLYCOL	10
HUILE D'AMANDE DOUCE	5
PEG8 CAPRYLIC/CAPRIC GLYCERIDES	2

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 1

On obtient une solution liquide très légèrement jaune.

5

#### **Exemple 7**

CONSTITUANTS	%
DIISOPROPYL ADIPATE	30
CYCLOMETHICONE 5	QS 100
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
ETHOXYDIGLYCOL	1.50
ACIDE OLEIQUE	2
HUILE D'AMANDE DOUCE	5

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 1

On obtient une solution liquide très légèrement jaune.

10

#### **Exemple 8**

CONSTITUANTS	%
HUILE MINERALE	QS 100
CYCLOMETHICONE 5	30
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.01
POLYSORBATE 80	1
PROPYLENE GLYCOL MONOLAURATE	10
DIMETHICONE, 20cst	10

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 1

On obtient une solution liquide opaque.

5

**Exemple 9**

CONSTITUANTS	%
ETHYL OLEATE	20
CETEARYL ISONONANOATE	QS 100
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.05
ETHANOL	3.50
N-METHYL 2 PYRROLIDONE	0.8%
HUILE D'AMANDE DOUCE	5

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 1

On obtient une solution liquide légèrement jaune.

10

**Exemple 10**

CONSTITUANTS	%
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.05 %
BUTYL HYDROXY TOLUENE	0.04 %
TRIGLYCERIDES A CHAINE MOYENNE	49.91 %
Cyclomethicone 5	35.00 %
Dimethicone, 20CST	10.00 %
HUILE D'AMANDE DOUCE	5.00 %

15 Le mode opératoire est celui décrit en exemple 1.

**Exemple 11**

CONSTITUANTS	%
MYRISTYLE LACTATE	5
CETEARYL ISONONANOATE	QS 100

CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.05
CYCLOMETHICONE 5	35
ETHANOL	3.50
DIMETHICONE, 20cst	10
HUILE D'AMANDE DOUCE	5

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 1  
On obtient une solution liquide légèrement jaune.

5 **Exemple 12**

CONSTITUANTS	%
MYRISTYLE LACTATE	2
TRIGLYCERIDES A CHAINE MOYENNE	Qs 100
CYCLOMETHICONE 5	45
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
DIMETHICONE , 20CST	10
HUILE D'AMANDE DOUCE	5

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 1  
On obtient une solution liquide légèrement jaune.

10 **Exemple 13 : Solubilité maximale du propionate de clobetasol**

La solubilité maximale du propionate de clobetasol a été étudiée dans différentes huiles solvantes selon l'invention, afin de permettre le choix le plus adapté à la concentration d'actif à solubiliser.

15 Elle est mesurée par la méthode de dosage UV.

Des solutions saturées sont préparées selon le mode opératoire suivant :

- 0.1% de propionate de clobetasol sont ajoutés dans l'excipient huileux.
- l'ensemble est agité pendant 1 nuit puis laissé sans agitation pendant deux heures.

Puis les solutions pour le dosage UV sont préparées par prélèvement du surnageant. 0.1g

20 de cette solution saturée est pesé dans une fiole jaugée de 100ml puis complété à 100 ml

avec de l'éthanol absolu. Le dosage permet d'obtenir une donnée de solubilité maximale de l'actif dans l'huile solvante considérée.

La solubilité peut également être appréciée visuellement. Ainsi, d'infimes proportions de l'actif sont progressivement ajoutées sous agitation à l'huile solvante. Une observation visuelle de la limpidité de la solution est effectuée. L'apparition d'un trouble signifie que le pourcentage maximum d'actif à incorporer a été atteint d'où déduction d'une valeur de solubilité maximale.

Résultat :

10

Nom commercial du solvant	Solubilité UV à 266nm	Solubilité visuelle
Isopropyl palmitate	0.17%	0.14%
Caprilic/capric triglycerides	Non réalisé	0.25%
Octyldodecanol	Non réalisé	0.16%
Diocetyl ether	0.12%	Insoluble
Oleyl alcool	0.86%	/
Ethyl oleate	0.79%	/
Acide oleique	0.45%	/
Cetearyl isononanoate	0.16%	/

**REVENDICATIONS**

1. Composition anhydre liquide à température ambiante, stable physiquement et chimiquement, comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) du propionate de clobétasol sous forme solubilisée; et
- b) une phase huileuse composée d'une ou plusieurs huiles comme seul solvant du propionate de clobétasol;

ladite composition ne comprenant pas de dérivé de vitamine D, et ne comprenant ni solvant alcoolique ni solvant glycolique.

10

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est pulvérisable.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le corticoïde est solubilisé dans ladite phase huileuse.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la phase huileuse comprend une ou plusieurs huiles choisies parmi le groupe constitué par les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle, l'éthyl oleate, les cyclométhicones, les diméthicones, l'huile d'amande douce, le dioctyl ether, et le PPG-15 stearyl ether.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

20

- a) entre 0,0001 et 0.1% de propionate de clobétasol;
- b) entre 50 et 99,9999% d'une phase huileuse composée par une ou plusieurs huiles, choisies parmi les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle, l'éthyl oleate, le PPG-15 stearyl ether, le dioctyl ether, les cyclométhicones, les diméthicones, et l'huile d'amande douce,

ladite composition ne comprenant pas de dérivé de vitamine D.

6. Composition selon la revendication 5, comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) entre 0,001 et 0,05% de propionate de clobétasol;
- b) entre 85 et 99,999% d'une phase huileuse composée par une ou plusieurs huiles, choisies parmi les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle, l'ethyl oleate, le PPG-15 stearyl ether, le dioctyl ether, les cyclométhicones, les diméthicones, et l'huile d'amande douce,

ladite composition ne comprenant pas de dérivé de vitamine D.

10 7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend également un composé tensioactif.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le tensioactif est choisi parmi le lauryl sulfate de sodium, les poloxamers et les polysorbates.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend également un composé propénétrant.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que le propénétrant est choisi parmi le diméthyl isosorbique, l'éthoxydiglycol, le PEG8 caprylic/capric glycerides, l'acide oleique, le propylene glycol monolaurate, le n-méthyl 2 pyrrolidone, l'oleyl alcool et le myristyl lactate.

20 11. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications de 1 à 10 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :

- des acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, des acnés nodulokystiques, conglobata, des acnés séniles, de l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

- des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darrier, des kératodermies palmoplantaires, des leucoplasies, des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal),
- du psoriasis cutané, muqueux ou unguéal, du rhumatisme psoriasique, de l'atopie cutanée, l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale,
- des verrues vulgaires, des verrues planes, de l'épidermodysplasie verruciforme, des papillomatoses orales ou florides, du lymphome T,
- des épithéliomabaso et spinocellulaires,
- des lésions précancéreuses cutanées,
- 10 – des dermatoses immunes,
- des maladies immunes bulleuses,
- des maladies du collagène,
- 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, de la xérose,
- des troubles de la fonction sébacée,
- des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,
- 20 – des désordres de la pigmentation,
- des affections du métabolisme des lipides,
- des affections inflammatoires
- des états cancéreux ou précancéreux,
- de l'alopecie,
- des troubles du système immunitaire, ou
- des affections du système cardiovasculaire.

12. Utilisation d'une composition, selon la revendication 11, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du psoriasis.