

(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
5 décembre 2013 (05.12.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/178759 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/40 (2006.01) A61P 17/12 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01) A61P 17/16 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2013/061200

(22) Date de dépôt international :
30 mai 2013 (30.05.2013)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1255092 1 juin 2012 (01.06.2012) FR
61/654,702 1 juin 2012 (01.06.2012) US

(71) Déposant : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeurs : DUPRAT, Agnès; 400, Chemin de Gylloue, Lotissement les chênes liège, F-06250 Mougins (FR).
MALLARD, Claire; Domaine de Jouvencelle, 1122 Chemins du Château, F-06250 Mougins (FR).

(74) Mandataire : MARTIN-CHARBONNEAU, Virginie; CASALONGA & ASSOCIES, 8 avenue Percier, F-75008 PARIS (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : TOPICAL COMPOSITIONS IN THE FORM OF A GEL CONTAINING A PARTICULAR SOLUBILISED RETINOID

(54) Titre : COMPOSITIONS TOPIQUES SOUS FORME DE GEL CONTENANT UN RÉTINOÏDE PARTICULIER SOLUBILISÉ

(57) Abstract : The invention relates to a composition in the form of a gel, preferably hydroglycolic, comprising, in a physiologically acceptable medium, at least one particular retinoid. The invention also relates to the method for the preparation thereof and to the cosmetic and dermatological use of same.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à une composition sous forme de gel de préférence hydroglycolique comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinoïde particulier, à son procédé de préparation et à son utilisation en cosmétique et en dermatologie.

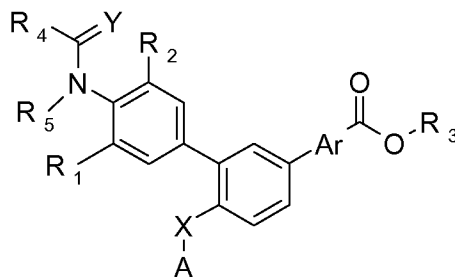


WO 2013/178759 A1

Compositions topiques sous forme de gel contenant un rétinoïde particulier solubilisé

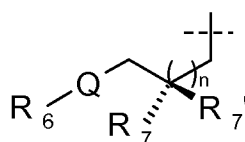
L'invention se rapporte à une composition de type gel aqueux, de préférence hydroglycolique, et qui comprend, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinoïde de formule générale

(I)



dans laquelle :

- R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical -CF₃ ;
- R₂ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome de chlore ;
- R₃ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement méthoxy ;
- R₄ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- R₅ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- ou bien R₄ et R₅ forment ensemble avec la liaison -N-C(=Y)- un cycle de type pyrrolidine, pyrrolidinone, piperidine ou piperidinone ;
- Y représente deux atomes d'hydrogène ou un hétéroatome comme l'oxygène, le soufre ;
- Ar représente un cycle 1,4-phényl, 2,5-pyridyl, 5,2-pyridyl ou 2,5-thiophényle ;
- X représente un atome d'oxygène éventuellement substitué par une chaîne alkyl ou alkylamine ou une liaison simple C-C ;
- A représente un atome d'hydrogène ou la formule suivante :



dans laquelle,

- Q est un atome d'oxygène ou la liaison –NH- ;
- R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, un radical –C(O)CH₂ ou –C(O)CH₂CH₃ ;
- 5 ○ R₇ et R₇' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, à la condition que R₇ et R₇' ne soient pas simultanément un groupement hydroxyle ;

n vaut 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 .

- 10 Ces composés, décrits dans le brevet EP1831149, sont de puissants rétinoïdes modulateurs du récepteur nucléaires de l'acide rétinoïque (RAR). Plus spécifiquement du sous-type gamme de ce récepteur (RAR γ).

- 15 Les récepteurs RARs activent la transcription en se liant à des éléments de séquences d'ADN, appelés les éléments de réponse des RAR Element (RARE), sous forme d'un hétérodimère avec les récepteurs X des rétinoïdes (appelés les RXRs).

Trois sous-types de RARs humains ont été identifiés et décrits : les RAR α , RAR β et RAR γ .

- 20 Les récepteurs RAR gamma étant situés dans l'épiderme, il est important que la libération des composés décrits par la formule générale (I) s'effectue dans cette partie de la peau pour avoir une efficacité clinique.

- 25 Or l'application topique de rétinoïdes peut entraîner une irritation de la peau, une sécheresse et un érythème. De nombreux articles décrivent cet effet irritant comme les articles de Stücker & al. Skin Res Technol. 2002 May;8(2):133-40 ou de Thielitz & al. Am J Clin Dermatol. 2008;9(6):369-81.

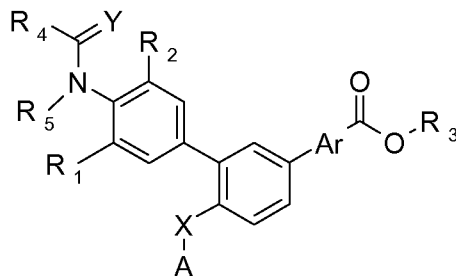
- 30 Pour obtenir des préparations topiques à usage pharmaceutique contenant des rétinoïdes, de nombreuses techniques sont utilisées, en particulier des émulsions comme par exemple le brevet EP-826366 qui décrit des émulsions pouvant contenir des rétinoïdes ou encore le brevet EP-989846 qui décrit des émulsions contenant des rétinoïdes et au moins un émulsionnant.

- Or les émulsionnant font partie de la famille chimique des molécules amphiphiles qui sont souvent irritantes. Les compositions sans émulsionnant sont de ce fait moins irritantes que celles en contenant.

Le fait de ne pas utiliser d'émulsifiant dans les compositions contenant des rétinoïdes permettrait donc de limiter l'irritation cutanée due à la présence de cette classe de molécules.

- 5 L'art antérieur décrit des émulsions H/E avec ou sans émulsifiant. On peut citer notamment le brevet US 5,851,538 qui décrit des formulations avec ou sans émulsifiant avec des microsphères poreuses contenant un réseau pratiquement continu de pores ouverts vers l'extérieur et comprenant des rétinoïdes.
- 10 Il existe par conséquent un besoin d'avoir des compositions pharmaceutiques stables et bien tolérées, contenant des composés décrits par la formule générale (I).
- Le développement de formes galéniques de type gel hydroglycolique qui ne contiennent en général pas d'émulsifiant apportera donc un avantage en terme de tolérance cutanée.
- 15 Selon la FDA, un gel est une forme galénique semi-solide qui contient un agent gélifiant conférant de la consistance à une solution ou une dispersion colloïdale. Un gel hydroglycolique est donc un gel selon cette définition dont la phase gélifiée contient de l'eau et un ou plusieurs glycols.

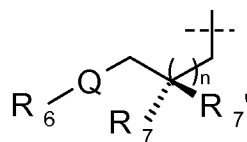
Un premier objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule générale (I)



5

dans laquelle :

- R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical - CF_3 ;
- 10 - R_2 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome de chlore ;
- R_3 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement méthoxy ;
- R_4 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- 15 - R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- ou bien R_4 et R_5 forment ensemble avec la liaison $-N-C(=Y)-$ un cycle de type pyrrolidine, pyrrolidinone, piperidine ou piperidinone ;
- Y représente deux atomes d'hydrogène ou un hétéroatome comme l'oxygène, le soufre ;
- Ar représente un cycle 1,4-phényl, 2,5-pyridyl, 5,2-pyridyl ou 2,5-thiophényl ;
- 20 - X représente un atome d'oxygène éventuellement substitué par une chaîne alkyl ou alkylamine ou une liaison simple C-C ;
- A représente un atome d'hydrogène ou la formule suivante :



dans laquelle,

- Q est un atome d'oxygène ou la liaison –NH- ;
- R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, un radical –C(O)CH₂ ou –C(O)CH₂CH₃ ;
- 5 ○ R₇ et R₇' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, à la condition que R₇ et R₇' ne soient pas simultanément un groupement hydroxyle ;

n vaut 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 ;

de l'eau, au moins un agent gélifiant, au moins un solvant hydrophile du composé de formule (I) et au
10 moins un co-solvant hydrophile du composé de formule (I)

Préférentiellement la composition est un gel hydroglycolique caractérisée en ce que l'actif de formule générale (I) est solubilisé.

15 Un second objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique telle que décrite ci-dessus pour son utilisation en tant que médicament.

Un troisième objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique telle que décrite ci-dessus pour son utilisation dans le traitement des pathologies telles que :

- 20 1) les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération cellulaire notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle ;
- 2) les troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, l'ichtyose
25 lamellaire, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies, le pityriasis rubra pilaire et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal) ;
- 3) les affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, et notamment toutes les formes de psoriasis, qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore la dermatite atopique
30 et les différentes formes d'eczéma ;
- 4) les désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V. ainsi que pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les

pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique, telle la xérose, les pigmentations et les rides ;

5) Toute condition liée à des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes, le molluscum contagiosum et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides,;

6) les désordres dermatologiques tels que les dermatoses immunes comme le lupus érythémateux, les maladies immunes bulleuses et les maladies du collagène, telle la sclérodermie ;

7) les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

8) les troubles de la cicatrisation, ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,

9) dans le traitement de toute affection d'origine fongique au niveau cutané tel que le tinea pedis et le tinea versicolor,

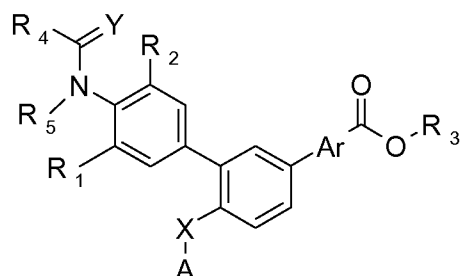
10) les désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo ;

11) les états cancéreux ou précancéreux, cutanés ou muqueux comme les kératoses actiniques, la maladie de Bowen, les carcinomes in-situ, le kératoacanthome et les cancers cutanés comme le carcinome basocellulaire (BCC), le carcinome spinocellulaire (SCC) et les lymphomes cutanés tek que le lymphome T ;

Un quatrième objet selon l'invention concerne un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique telle que décrite précédemment et comprenant les étapes suivantes :

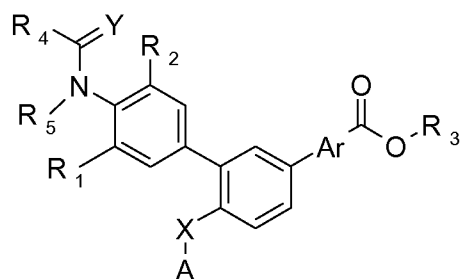
- a) Solubilisation des additifs hydrophiles dans l'eau sous agitation
- b) Solubilisation sous agitation, du rétinol de formule générale (I) dans le solvant préféré
- c) Ajout de l'éthanol et du propylène glycol
- d) Gélification de la phase aqueuse en ajoutant le gélifiant
- e) Ajout de la phase active (b) dans (d)

Un cinquième objet selon l'invention concerne des compositions de type gel hydroglycolique comprenant un composé de formule générale (I)



- 5 et au moins un agent gélifiant polyacrylamide caractérisées en ce que la quantité maximale de principe actif absorbée dans le derme et l'épiderme 16 heures après application soit comprise entre 5 ng/cm² et 15 ng/cm².

Un sixième objet selon l'invention concerne des compositions de type gel hydroglycolique comprenant un composé de formule générale (I)



10

et au moins un agent gélifiant polyacrylamide caractérisées en ce que la quantité maximale de principe actif absorbée dans l'épiderme est obtenue entre 1 et 6 heures après application.

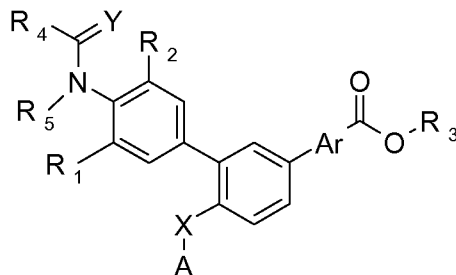
L'invention sera décrite plus en détail dans la description et les exemples qui suivent, ainsi que dans les figures annexées dans lesquelles :

- 15 Les Figures 1 et 2 présentent les résultats d'une étude de cinétique de pénétration dans l'épiderme d'une composition selon l'invention et d'un gel de référence.

Description détaillée de l'invention :

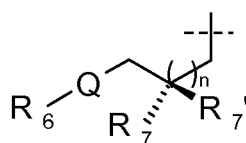
A des fins de facilité de lecture, on considèrera la formule générale (I) et le composé A dans la suite du texte comme étant décrits comme il suit :

5 Formule générale (I) :



dans laquelle :

- R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical - CF₃ ;
- R₂ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome de chlore ;
- R₃ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement méthoxy ;
- R₄ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- R₅ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- ou bien R₄ et R₅ forment ensemble avec la liaison -N-C(=Y)- un cycle de type pyrrolidine, pyrrolidinone, piperidine ou piperidinone ;
- Y représente deux atomes d'hydrogène ou un hétéroatome comme l'oxygène, le soufre ;
- Ar représente un cycle 1,4-phényl, 2,5-pyridyl, 5,2-pyridyl ou 2,5-thiophényle ;
- X représente un atome d'oxygène éventuellement substitué par une chaîne alkyl ou alkylamine ou une liaison simple C-C ;
- A représente un atome d'hydrogène ou la formule suivante :



dans laquelle,

- Q est un atome d'oxygène ou la liaison –NH– ;
- R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, un radical –C(O)CH₂ ou –C(O)CH₂CH₃ ;
- R₇ et R₇' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, à la condition que R₇ et R₇' ne soient pas simultanément un groupement hydroxyle ;

n vaut 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 .

Composé A : comme étant l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique

Au vu des caractéristiques physico-chimiques de l'actif, la Demanderesse a dû faire face à un certain nombre de contraintes de mise en œuvre des composés décrits par la formule générale (I) . Ces composés:

-sont insolubles dans l'eau,

-sont particulièrement solubles dans deux solvants déterminés à partir des études de pré-formulation telles que décrites en exemple 1,

-sont stables dans seulement deux co-solvants du composé A, déterminés à partir des études de pré-formulation telles que décrites en exemple 1.

De plus les concentrations maximum des solvants principaux dans les compositions pharmaceutiques sont de préférence limitées pour optimiser la tolérance. Ainsi, la composition selon l'invention contient de préférence une quantité maximale de 1% en poids de phénoxyéthanol. Elle contient également de préférence une quantité maximale de 30% en poids d'éthanol.

Un premier objet selon la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant au moins un actif qui est un composé de formule générale (I), ces compositions se présentant sous la forme de gel aqueux, de préférence hydroglycolique, et dans lesquelles l'actif est solubilisé.

De tels gels présentent une bonne stabilité physique et chimique, une vitesse de pénétration rapide et un niveau de pénétration élevé dans l'épiderme.

Selon la FDA, un gel est une forme galénique semi-solide qui contient un agent gélifiant conférant de la consistance à une solution ou une dispersion colloïdale. Un gel hydroglycolique est donc un gel selon cette définition dont la phase gélifiée contient de l'eau et un ou plusieurs glycols.

- 5 Dans l'invention, les compositions contiennent l'actif décrit par la formule générale (I) à des concentrations allant de préférence de 0.00001% à 1% en poids, plus préférentiellement de 0.0001 à 0.1 % en poids et plus préférentiellement de 0.001 à 0.1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

De manière préférentielle, l'actif décrit par la formule générale (I) est le composé A.

10

Dans l'invention, les compositions contiennent au moins un solvant hydrophile du composé A .

Par solvant on entend un liquide qui a la propriété de dissoudre, de diluer ou d'extraire des substances sans provoquer de modification chimique de ces substances et sans lui-même se modifier.

- 15 Selon l'invention, le solvant hydrophile est un tel liquide, dans lequel les composés de formule générale (I) (et plus particulièrement le composé A) présentent une solubilité, à température ambiante et pression atmosphérique, supérieure ou égale à 0,1% en poids.

- 20 Au vu des résultats de pré-formulation (Exemple 1) le solvant hydrophile peut être avantageusement sélectionné dans la liste comprenant le méthyl pyrrolidone, l'éthoxy diglycol, l'alcool benzylique, le polyéthylène glycol 400, le phénoxyethanol et l'éthanol .

- Le solvant comprend préférentiellement le phénoxyéthanol vendu par exemple sous le nom de phénoxétol par Clariant , et pouvant être utilisé en une teneur allant de 0.2 à 5% en poids et plus préférentiellement de 0.5 à 2% en poids par rapport au poids total de la composition. Le solvant
25 peut également comprendre de l'éthanol pouvant être utilisé de 5 à 50% en poids et préférentiellement de 15 à 30% en poids par rapport au poids total de la composition.

Dans l'invention, les compositions contiennent au moins un co-solvant.

- Par co-solvant on entend une substance ayant un rôle de solvant en association avec une autre
30 substance.

Au vu des résultats de pré-formulation (Exemple 1) le co-solvant peut être choisi parmi les glycols comme le monopropylène glycol et le dipropylène glycol et peut être utilisé à des teneurs allant de 2 à 50% en poids et préférentiellement de 10 à 40% en poids par rapport au poids total de la composition.

Dans l'invention, les compositions contiennent au moins un agent gélifiant. .

Par agent gélifiant, on entend un composé polymère apte à conférer à la composition la texture d'un gel.

- 5 Le ou les agents gélifiants peuvent être notamment choisis parmi les polymères d'origine végétale, les gommes, les pectines, la cellulose et ses dérivés, les polymères d'origine microbiologiques tel que la gomme xanthane, et les polymères gélifiants d'origine synthétique.

10 A titre d'exemple non limitatif d'agents gélifiants pouvant entrer dans les compositions, on peut citer l'Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer vendu sous le nom de Pemulen TR-1 ou Pemulen TR-2 par la société Lubrizol, les gélifiants de la famille des polyacrylamides comme le mélange Sodium acrylamide/acryloyldiméthyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom de Simulgel 600PHA par la société SEPPIC, le mélange polyacrylamide/isoparaffine C13-14/laureth-7 vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société SEPPIC,

15 les carbomères vendus sous le nom d'Ultrez 20®, d'Ultrez 10®, de Carbopol 1382® ou de Carbopol ETD2020NF®, de Carbopol 981 ou encore Carbopol 980 par la Société Lubrizol, les polysaccharides avec à titre d'exemples non limitatifs la gomme de xanthane telle que le Xantural180® vendu par la société Kelco, la gellan gum vendu sous le nom de Kelcogel par la société Kelco, la gomme guar, la cellulose et ses dérivés tel que la microcristalline cellulose et carboxyméthyl cellulose de sodium vendue sous le nom d'Avicel CL-611 par la société FMC Biopolymer, l'hydroxypropylmethylcellulose
20 en particulier le produit vendu sous le nom de Methocel E4M premium par la société Dow Chemical ou l'hydroxyéthylcellulose, en particulier, le produit vendu sous le nom de Natrosol HHX 250® par la société Ashland, la sodium carboxyméthylcellulose en particulier la Blanose cellulose gum 7F vendu par la société Ashland, la famille des aluminium magnésium silicates tel que le Veegum K vendu par la société Vanderbilt, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que
25 le PEG-150/decyl/SMDI copolymer vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylque et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%)), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges, la famille des carraghénanes en particulier réparties sous quatre grandes familles : κ , λ , β , ω tel que les Viscarin® et
30 les Gelcarin® commercialisés par la société IMCD

De façon préférentielle un agent gélifiant de type polyacrylamide comme le Simulgel 600 PHA® est utilisé, à des concentrations allant de 0,005 à 5 % en poids et préférentiellement, allant de 1% à 4% en poids, seul ou associé à au moins un des gélifiants cités ci-dessus à des concentrations allant de
35 0,005 à 3 % en poids.

Dans l'invention, les compositions peuvent contenir des additifs parmi lesquels on peut citer les catégories suivantes (utilisés seuls ou en combinaison):

-Des agents conservateurs, tels le methyl paraben, le propyl paraben, le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol vendu sous le nom de phénoxétol par Clariant, l'alcool benzylique vendu sous le nom d'alcool benzylique par Merck, le Sorbate de potassium vendu sous le nom de Sorbate de potassium par VWR, l'acide benzoïque vendu sous le nom Acide benzoïque par VWR, le 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol vendu sous le nom de Bronopol par Jan Dekker International la chlorhexidine vendu sous le nom de Chlorexidine digluconate 20% solution par Arnaud Pharmacie, le chlorocrésol et ses dérivés, le sodium benzoate vendu sous le nom de Probenz SP par Unipex, l'alcool éthylique et la diazolidinylurée. Ces conservateurs peuvent être utilisés seul ou en association afin de protéger efficacement les formules contre toute contamination bactérienne.

-Des agents permettant d'améliorer les propriétés des formules à l'application comme la Cyclomethicone (St-Cyclomethicone 5NF) ou la Dimethicone (Q7 9120 silicon fluid de viscosité de 20 cst à 12500 cst de Dow Corning).

-Des agents chélatant comme l'EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) et ses dérivés ou sels, la dihydroglycerine, les acides citriques et tartriques, la gluconolactone vendu sous le nom glucono-delta-lactone SG par Jungbunzlauer ou des mélanges de ceux-ci.

-Des agents antioxydants tel que la vitamine E et ses dérivés, comme le DL alpha Tocophérol ou l'acétate de tocophérol de Roche, la vitamine C et ses dérivés, comme l'Ascorbyl Palmitate de Roche, le Butylhydroxytoluene vendu sous le nom de Nipanox BHT par Clariant.

-Des agents apaisants et/ou anti-irritants tels que le PPG-12/SMDI copolymer vendu par la société Bertek pharmaceuticals sous le nom commercial de Polyolprepolymer-2, l'acide glycyrrhétinique ou ses dérivés comme par exemple l'Enoxolone vendu par la société BASF, l'acide hyaluronique tel quel ou sous sa forme hyaluronate de sodium vendu sous le nom commercial de HYAL. NA PWD PH 15-51-45 par la société Contipro, l'allantoïne vendue sous le nom de RONACARE ALLANTOINE par MERCK.

- Tout autre additif usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique et cosmétique permettant de conférer à la dite préparation des propriétés spécifiques.

La composition selon l'invention présente avantageusement la composition générale suivante, les pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids total de la composition :

- de 0,00001% à 1% en poids, préférentiellement de 0.0001 à 0.1 % en poids, et de manière plus préférée de 0,001 à 0.1 % en poids de composé A,
 - de l'eau,
 - de 0,005 à 10 % en poids et préférentiellement de 1 à 4% en poids d'agent gélifiant ,
 - 5 - de 0,2 à 50% en poids et préférentiellement de 0,5 à 30% en poids de solvant hydrophile,
 - de 2 à 50% en poids et préférentiellement de 10 à 40% en poids de co-solvant,
 - en option, de 0 à 15% en poids et préférentiellement de 0,1 à 10% en poids d'un ou plusieurs additifs.
- 10 Un autre objet selon l'invention concerne un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique décrite telle que précédemment et comprenant les étapes suivantes :
- A) Préparation de la phase aqueuse : solubiliser les additifs hydrophiles dans l'eau sous agitation.
- B) Préparation de la phase active :
- 15 Solubiliser sous agitation le composé A dans le solvant hydrophile (par exemple le phénoxyéthanol), si nécessaire à chaud.
- A température ambiante, ajouter le ou les cosolvants (par exemple l'éthanol et le propylène glycol).
- C) Mélange des deux phases :
- Gélifier la phase aqueuse en ajoutant l'agent épaississant (par exemple le Simulgel) 600Pha sous agitation, puis ajouter ensuite la phase active.
- 20 Une fois ce mélange homogène, ajouter la cyclométhicone-5 (si présente dans la formule) sous agitation.

Exemples :Exemple 1 – Pré-formulation

5 Afin de réaliser un gel hydro-glycolique contenant une quantité d'éthanol inférieure à 30%, dans lequel le composé A est solubilisé, des études de préformulations ont été réalisées afin de mettre en évidence les excipients permettant une bonne solubilisation ainsi qu'une bonne stabilité de l'actif.

- 10 - (1) Liste des excipients ou de mélange d'excipients hydrophiles dans lesquels la solubilité maximale a été déterminée par HPLC :

Nom commercial	Nom INCI	Solubilité maximale en %
Pharmasolve	Methyl Pyrolidone	4,84
Transcutol	Ethoxy diglycol	4,17
Alcool Benzylique	Benzoyl Alcool	2,3880
PEG 400	Peg-8	1,52
Phénoxétol	Phenoxyethanol	1,957
Ethanol 95-96%	Ethanol	0,92
Hydrolite 5P	Pentylene glycol	0,482
Arlasolve DMI	Dimethyl Isosorbide	0,4
Hexylene Glycol	Hexylene Glycol	0,4
Dipropylène Glycol Care	Dipropylene Glycol	0,4
Propylène Glycol	Propylene Glycol	0,111
Glycérine	Glycerin	0,002

Cette étude montre que 6 solvants peuvent être considérés comme des « solvants principaux » du composé A (Pharmasolve, Transcutol, alcool benzylique, PEG 400, Phenoxyetol et éthanol), les autres pouvant être utilisés comme « co-solvants » mis à part la glycérine dans laquelle le composé A est pratiquement insoluble.

- (2) Stabilité du composé A dans ses solvants principaux déterminée par HPLC

Excipients		Composé A	Résultats de stabilité
Nom commercial	Nom INCI	%	
Pharmasolve	Methyl Pyrolidone	0,03%	Instable
Transcutol	Ethoxy diglycol	0,03%	Instable
Alcool Benzylique	Benzoyl Alcool	0,01%	Instable
PEG 400	Poly Ethylene Glycol	0,3%	Instable
Phénoxéto1	Phenoxyethanol	0,05%	Stable
Ethanol 95-96%	Ethanol	0,005%	Stable

- 5 Ces études de stabilité montrent que parmi les « solvants principaux » identifiés, le composé A est stable uniquement dans le phénoxyéthanol et l'éthanol.

- (3) Stabilité du composé A dans ses co-solvants déterminée par HPLC

Excipients		COMPOSÉ A	Résultats de stabilité
Nom commercial	Nom INCI	%	
Hydrolite 5P	Pentylene glycol	0,03%	Instable
Arlasolve DMI	Dimethyl Isosorbide	0,03%	Instable
Hexylene Glycol	Hexylene Glycol	0,001%	Instable
Dipropylene Glycol Care	Dipropylene Glycol	0,3%	Stable
Propylène Glycol	Propylene Glycol	0,05%	Stable

Ces études de stabilité montrent que parmi les « co-solvants » identifiés, le composé A est stable uniquement dans le dipropylène glycol et le propylène glycol.

Exemple 2 : Formulations

- 5 Dans les exemples suivants, les formules réalisées sont caractérisées à T0. La stabilité physique et chimique des formulations est réalisée après conservation à température ambiante (TA) et +40°C après T+1Mois et/ou T+2Mois ou T+3Mois ou T+6Mois. Le matériel et les méthodes utilisés pour ces caractérisations sont décrits ci-dessous.
- 10 -Dosage chimique du composé A:
- Matériel: HPLC
 - Expression des résultats: le titre de l'actif est exprimé en % relatif par rapport au % initial effectué à T0. Les limites fixées pour une bonne stabilité sont 95%-105%
- 15 -Observation macroscopique:
- L'observation macroscopique permet de garantir l'intégrité physique des produits à T0 et après stabilité.
- Observation microscopique:
- 20 - L'observation microscopique permet d'évaluer la bonne solubilisation du COMPOSÉ A dès T0, la non recristallisation au cours du temps ainsi que la taille des globules de la phase huileuse.
- Matériel: Microscope AXIO ZEISS
- 25 -pH:
- Matériel: pH mètre METTLER TOLEDO Seven Multi
 - Méthode : Mesures effectuées à température ambiante après stabilisation 24h dans une enceinte à 25°C de tous les échantillons.
- 30 -Viscosité:

-La mesure de la viscosité permet d'évaluer la consistance des formules réalisées.

-Matériel: Brookfield RV DVII + Pro

5 -Méthode: Mesures effectuées à température ambiante après stabilisation 24h dans une enceinte à 25°C de tous les échantillons. La valeur est lue après 1 minute. Le choix du mobile et de la vitesse seront décrits dans chaque exemple de composition. Les valeurs obtenues sont exprimées en centipoises (Cps)

-Centrifugation:

-La centrifugation permet d'évaluer la résistance des formules à une contrainte mécanique.

10 -Matériel: Galaxy 14D VWR

-Méthode: 30 minutes à 5000 rpm

-Un résultat conforme signifie qu'il n'y a ni séparation de phases, ni exudat.

Formule n°1

DENOMINATION COMMERCIALE		DENOMINATION INCI		%		
COMPOSÉ A		COMPOSÉ A		0,010		
PROPYLENE GLYCOL		Propylene glycol		38,000		
ETHANOL 95-96%		Ethanol		30,000		
RONACARE ALLANTOIN		Allantoin		0, 200		
SIMULGEL 600 PHA		Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane/ polysorbate 80		4,000		
ST-CYCLOMETHICONE 5NF		Cyclopentasiloxane		2,000		
PHENOXYETOL		Phenoxyethanol		1,000		
EAU PURIFIEE		Purified water		QSP 100.000		
CARACTERISATION À T0		ASPECT MACROSCOPIQUE		Gel Blanc, lisse, brillant		
		ASPECT MICROSCOPIQUE		Absence de cristaux.		
		pH		Non réalisable		
		VISCOSITE		Non Réalisé		
		CENTRIFUGATION		Conforme		
SUIVI DE STABILITE		1Mois	2Mois	3Mois	6Mois	
Aspect microscopique		Conforme, pas de recristallisation	Conforme, pas de recristallisation	Conforme, pas de recristallisation	Conforme, pas de recristallisation	
Aspect mascrosopique		Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
Stabilité chimique	Dosage COMPOSÉ A% initial	TA	98,40	98,70	97,50	101,210
		40°C	98,30	98,60	96,40	100,50

Ces résultats montrent une bonne stabilité physique et chimique de l'actif et de la composition dans son ensemble dans le temps.

Formule n°2

DENOMINATION COMMERCIALE		DENOMINATION INCI		%		
COMPOSÉ A		COMPOSÉ A		0,010		
PROPYLENE GLYCOL		Propylene glycol		40,000		
ETHANOL 95-96%		Ethanol		30,000		
RONACARE ALLANTOIN		Allantoin		0, 200		
SIMULGEL 600 PHA		Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane/ polysorbate 80		4,000		
PHENOXYETOL		Phenoxyethanol		1,000		
EAU PURIFIEE		Purified water		QSP 100.000		
CARACTERISATION À TO		ASPECT MACROSCOPIQUE		Gel Blanc, lisse, brillant		
		ASPECT MICROSCOPIQUE		Absence de cristaux.		
		pH		Non Réalisable		
		VISCOSITE		Non Réalisé		
		CENTRIFUGATION		Conforme		
SUIVI DE STABILITE		1Mois	2Mois	3Mois	6Mois	
Aspect microscopique		Conforme, pas de recristallisation	Conforme, pas de recristallisation	Conforme, pas de recristallisation	Conforme, pas de recristallisation	
Aspect mascrosopique		Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
Stabilité chimique	Dosage COMPOSÉ A % initial	TA	99,90	101,80	103,20	99,70
		40°C	97,50	99,60	96,80	95,90

Ces résultats montrent une bonne stabilité physique et chimique de l'actif et de la composition dans son ensemble dans le temps.

Formule n°3

DENOMINATION COMMERCIALE		DENOMINATION INCI		%		
COMPOSÉ A		COMPOSÉ A		0,010		
PROPYLENE GLYCOL		Propylene glycol		40,000		
ETHANOL 95-96%		Ethanol		20,000		
RONACARE ALLANTOIN		Allantoin		0, 200		
SIMULGEL 600 PHA		Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane/ polysorbate 80		3,000		
ST-CYCLOMETHICONE 5NF		Cyclopentasiloxane		2,000		
PHENOXYETOL		Phenoxyethanol		1,000		
EAU PURIFIEE		Purified water		QSP 100.000		
CARACTERISATION À TO		ASPECT MACROSCOPIQUE		Gel Blanc, lisse, brillant		
		ASPECT MICROSCOPIQUE		Absence de cristaux.		
		pH		Non Réalisable		
		VISCOSITE		Non Réalisé		
		CENTRIFUGATION		Conforme		
SUIVI DE STABILITE		1Mois	2Mois	3Mois	6Mois	
Aspect microscopique		Conforme, pas de recristallisation	Conforme, pas de recristallisation	Conforme, pas de recristallisation	Conforme, pas de recristallisation	
Aspect mascrosopique		Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
Stabilité chimique	Dosage COMPOSÉ A % initial	TA	100,10	96,60	97,90	97,10
		40°C	101,10	95,50	97,00	93,90

Ces résultats montrent une bonne stabilité physique et chimique de l'actif et de la composition dans son ensemble dans le temps.

Formule n°4

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
COMPOSÉ A	COMPOSÉ A	0,010
DIPROPYLENE GLYCOL CARE	Dipropylene glycol	40,000
ETHANOL 95-96%	Ethanol	20,000
RONACARE ALLANTOIN	Allantoin	0, 200
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane/ polysorbate 80	3,000
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	Cyclopentasiloxane	2,000
PHENOXYETOL	Phenoxyethanol	1,000
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

Formule n°5:

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
COMPOSÉ A	COMPOSÉ A	0,020
DIPROPYLENE GLYCOL CARE	Dipropylene glycol	40,000
ETHANOL 95-96%	Ethanol	20,000
RONACARE ALLANTOIN	Allantoin	0, 200
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane/ polysorbate 80	3,000
PHENOXYETOL	Phenoxyethanol	2,000
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

Formule n°6:

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
COMPOSÉ A	COMPOSÉ A	0,005
DIPROPYLENE GLYCOL CARE	Dipropylene glycol	40,000
ETHANOL 95-96%	Ethanol	20,000
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane/ polysorbate 80	3,000
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	Cyclopentasiloxane	2,000
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

5 Formule n°7:

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
COMPOSÉ A	COMPOSÉ A	0,005
PROPYLENE GLYCOL	Propylene glycol	40,000
ETHANOL 95-96%	Ethanol	20,000
RONACARE ALLANTOIN	Allantoin	0, 200
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane/ polysorbate 80	3,000
PHENOXYETOL	Phenoxyethanol	1,000
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

Formule n°8:

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
COMPOSÉ A	COMPOSÉ A	0,010
DIPROPYLENE GLYCOL CARE	Dipropylene glycol	40,000
ETHANOL 95-96%	Ethanol	20,000
RONACARE ALLANTOIN	Allantoin	0, 200
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane/ polysorbate 80	4,000
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	Cyclopentasiloxane	1,000
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

5

Formule n°9:

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
COMPOSÉ A	COMPOSÉ A	0,01
DIPROPYLENE GLYCOL CARE	Dipropylene glycol	30,000
ETHANOL 95-96%	Ethanol	15,000
RONACARE ALLANTOIN	Allantoin	0, 200
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane/ polysorbate 80	3,000
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	Cyclopentasiloxane	1,000
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

10

Exemple 3 : Caractérisation des formulations par des études de pénétration cutanée sur peau humaine:

- 5 Les études de pénétration cutanée permettent de caractériser les formulations, et de mettre en évidence des paramètres propres à chacune des formulations.

Deux types d'études de pénétration cutanée sur peau humaine ex vivo ont été réalisés.

Dans ces études le composé A correspond à l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique.

- 10 Le gel de référence étant décrit comme suivant :

Constituants	%
Composé A	0.01
Propylène Glycol	30.00
Ethanol 95-96%	67.99
Klucel HF Pharma	2.00

Dans ces 2 études, la composition « gel optimisé » correspondant à la formule 3 est évaluée en comparaison à une composition « gel de référence ».

15

1- Etude de pénétration cutanée « temps unique »:

Dans cette étude, la formule est appliquée pendant 16h à la surface de la peau. A la fin de l'application, le composé A est quantifié dans les différents compartiments de la peau : stratum corneum, épiderme, derme et liquide récepteur selon une méthode de bioanalyse validée.

20

Les détails de l'application cutanée sont donnés dans le tableau ci-dessous.

Peau : 3 donneurs, 2 échantillons par donneur

Source	Peau humaine abdominale entière
Epaisseur	0.79-1.22mm
Age	39-64 ans.
Cellules de Franz	2 cm ²
Volume liquide récepteur	3mL
Fonction barrière	Évaluée par détermination de la Perte Insensible en Eau, acceptable sauf contre-indication

Formulations

A: Gel de référence contenant 100µg/g composé A	B: Gel (hydroglycolique) contenant 100µg/g composé A correspondant à la formule 3
--	---

Application

Application	~2mg/cm ²
Quantité d'actif appliqué	142~241ng/cm ²
Temps d'exposition	16h

Echantillons repris

Lavage compartiment donneur	}	"Excès" / Dose non absorbée	}	Balance des masses
Kleenex (permettant de retirer le surplus de produit)				
1 ^{er} strip				
Stratum corneum (2-15 strips max)	}	}		
Epiderme				
Derme	}	}		
Liquide Récepteur				
		Dose absorbée		

La bioanalyse a été réalisée par spectrométrie de masse en tandem par ionisation électrospray positive, et utilisant un appareil Xevo (Waters). La limite de quantification pour le composé A est de 1ng/mL.

- 5 Les conditions de LC/MS/MS mises au point ont permis de détecter jusqu'à 0,1% de la dose appliquée dans chacun des compartiments (dose non absorbée, stratum, épiderme, derme et liquide récepteur).

Les conditions techniques sont données dans le tableau ci-dessous.

a- Profil de distribution dans les différents compartiments (données qualitatives) :

- 5 La distribution entre les différents compartiments est du même type pour les 2 formules évaluées : accumulation dans le stratum corneum et taux de pénétration plus faible dans l'épiderme. Le composé A n'est pas détecté dans le liquide récepteur et est très faiblement présent dans le derme.

b- Valeurs de pénétration dans le compartiment épiderme + derme :

- 10 Les valeurs de pénétration pour le gel optimisé (Exemple 3) contenant 100µg/g (0.01%) de composé A sont aux alentours de 9 ng/cm². Les niveaux de pénétration du composé A après application du gel optimisé (Exemple 3) tendent à être plus élevés que ceux obtenus après application du gel de référence.

- 15 1- Etude de cinétique de pénétration – Figure 1 :

Dans ce type d'étude, la pénétration de l'actif est quantifiée dans chaque compartiment de la peau après 0.5h, 1h, 3h 6h et 24h d'application. Une cinétique de pénétration dans chaque compartiment est alors déterminée et caractérisée.

- 20 Les détails de l'application cutanée sont donnés dans le tableau ci-dessous :

Peau	3 donneurs, 2 échantillons par donneur par temps, n=6
Source	Peau humaine abdominale dermatomée de cadavre
Epaisseur	500µm
Age	Non Communiqué
Cellules de Franz	1-2cm ²
Volume Liquide Récepteur	Non Communiqué
Fonction Barrière	Évaluée par eau tritiée
Produits	

Gel de référence 100µg/g	Gel optimisé (gel hydroglycolique) 100µg/g correspondant à la formule 3
Application Formule	~2mg/cm ²
Quantité actif appliquée	Entre 100-200ng/cm ²
Temps d'exposition	Jusqu'à 24h
Echantillons repris	
Temps d'exposition	0.5, 1, 3, 6, 24h
Lavage compartiment donneur Kleenex (permettant de retirer le surplus de produit) 1 ^{er} strip	"Excès" / Dose non absorbée Balance des masses Peau Totale Pénétration totale Dose absorbée
Stratum corneum (2-15 strips max)	
Epiderme	
Derme	
Liquide Récepteur	
Analyses	LC/UV et LC/MS
Limite de quantification	1ng/ml

La quantité d'actif dans chaque compartiment à chaque temps a été déterminée par LC/UV ou par LC/MS. La méthode de bioanalyse a été validée de sorte à détecter au minimum 0,1% de la dose appliquée dans chaque compartiment.

5

Dans ce type d'étude, les paramètres retenus sont :

- Le profil de la cinétique de pénétration dans l'épiderme (données qualitatives)
- La vitesse initiale de la pénétration dans l'épiderme
- La quantité maximale pénétrée dans l'épiderme

a. Profil de la cinétique de pénétration dans l'épiderme – Figure 2 :

5 La cinétique de libération du composé A obtenue pour le gel optimisé (Exemple 3) présente une pente initiale élevée, suivie d'un plafond pendant lequel la pénétration du composé A n'augmente plus au cours du temps. La formule de référence (gel) montre le même profil avec une libération rapide au cours des premières heures et ensuite atteinte d'un plateau.

10 Comme vu dans le paragraphe 1 (Etude de pénétration cutanée « temps unique »), ces deux formules ont des niveaux de pénétration à 16h qui sont différents, la pénétration du composé A dans l'épiderme après application du gel optimisé (Exemple 3) tend à être plus élevée que celle obtenue après application du gel de référence.

b. Vitesse initiale de la cinétique :

15 La valeur de vitesse initiale de la cinétique ou pente sur les 3 premières heures est de $4.12\text{ng/cm}^2/\text{h}$.

c. Quantité maximale dans l'épiderme :

20 La quantité maximale dans l'épiderme est de 12.07ng/cm^2 .

Exemple 4 : Etude cosmétique d'amélioration du toucher :Essais pour amélioration du toucher:

5

Afin d'obtenir un toucher acceptable pour l'acné (non gras, non collant) tout en gardant une bonne solubilité du composé A dans la formule, des essais d'introduction de ST-cyclométhicone 5 ont été effectués sachant que la ST-cyclométhicone 5NF est un non-solvant du composé A et que cet ajout peut donc provoquer la recristallisation du composé A:

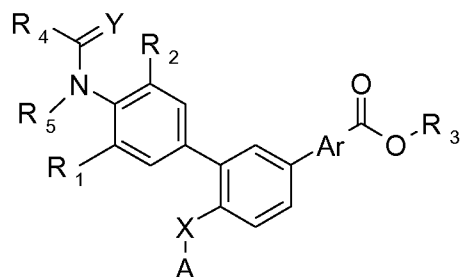
10

ST-Cyclomethicone 5NF	0%	2%	5%
Toucher	Toucher collant	Toucher acceptable	Toucher acceptable
Re-cristallisation du COMPOSÉ A	Pas de recristallisation	Pas de recristallisation	Recristallisation

Ces essais nous ont permis d'optimiser la quantité de ST+cyclomethicone 5NF à 2% pour obtenir un toucher acceptable d'un point de vue cosmétique.

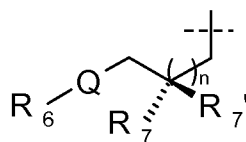
REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule générale (I)



dans laquelle :

- 5 - R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical - CF_3 ;
- R_2 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome de chlore ;
- R_3 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone
- 10 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement méthoxy;
- R_4 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- ou bien R_4 et R_5 forment ensemble avec la liaison $-N-C(=Y)-$ un cycle de type pyrrolidine, pyrrolidinone, piperidine ou piperidinone ;
- 15 - Y représente deux atomes d'hydrogène ou un hétéroatome comme l'oxygène, le soufre ;
- Ar représente un cycle 1,4-phényl, 2,5-pyridyl, 5,2-pyridyl ou 2,5-thiophényle ;
- X représente un atome d'oxygène éventuellement substitué par une chaîne alkyl ou alkylamine ou une liaison simple C-C;
- A représente un atome d'hydrogène ou la formule suivante :



20

dans laquelle,

- Q est un atome d'oxygène ou la liaison $-NH-$;

- R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, un radical –C(O)CH₂ ou –C(O)CH₂CH₃ ;
- R₇ et R₇' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, à la condition que R₇ et R₇' ne soient pas simultanément un groupement hydroxyle ;
- n vaut 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 ;

de l'eau, au moins un agent gélifiant, au moins un solvant hydrophile du composé de formule (I) et au moins un co-solvant hydrophile du composé de formule (I).

10

2. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que composé de formule générale (I) est défini tel que :

R1 est un atome d'hydrogène, le radical t-butyle ou i-propyle ;

R2 est un atome d'hydrogène, le radical t-butyle ou i-propyle ;

15

R3 est un atome d'hydrogène ou le radical éthyle ;

R4, R5 sont indépendamment l'un de l'autre le radical méthyle ou éthyle ou bien forment ensemble un cycle pyrrolidine ;

A est tel que défini précédemment dans laquelle R₆ représente un atome d'hydrogène, le radical i-propyle ou t-butyle, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, un radical –C(O)CH₂ ou –C(O)CH₂CH₃.

20

3. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé est l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique.

25

4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que la composition est un gel hydroglycolique dans lequel l'actif de formule générale (I) est solubilisé.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent gélifiant est choisi parmi : les polymères d'origine végétale, les gommes, les pectines, la cellulose et ses dérivés, les polymères d'origine microbiologiques tel que la gomme xanthane, et les polymères gélifiants d'origine synthétique,

5 et de préférence parmi::

- les Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer vendu sous le nom de Pemulen TR-1 ou Pemulen TR-2
- les gélifiants de la famille des polyacrylamides comme le mélange Sodium acrylamide/acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous
10 le nom de Simulgel 600PHA
- le mélange polyacrylamide/isoparaffine C13-14/laureth-7 vendu sous le nom de Sepigel 305,
- les carbomers vendus sous le nom d'Ultrez 20®, d'Ultrez 10®, de Carbopol 1382® ou de Carbopol ETD2020NF®, de carbopol 981 ou encore carbopol 980 ,
- les polysaccharides avec à titre d'exemples non limitatifs la gomme de xanthane telle que le
15 Xantural180®, la gellan gum vendu sous le nom de Kelcogel, la gomme guar, la cellulose et ses dérivés tel que la microcrystalline cellulose et carboxymethyl cellulose de sodium vendue sous le nom d'Avicel CL-611, l'hydroxypropylmethylcellulose en particulier le produit vendu sous le nom de Methocel E4M premium ou l'hydroxyéthylcellulose , en particulier, le produit
20 vendu sous le nom de Natrosol HHX 250® , le sodium carboxymethylcellulose en particulier la Blanose cellulose gum 7F,
- la famille des aluminium magnésium silicates tel que le Veegum K,
- la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymer vendu sous le nom de Aculyn 44,
- la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le
25 nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges,
- la famille des carraghénanes en particulier réparties sous quatre grandes familles : κ , λ , β , ω tel que les Viscarin® et les Gelcarin®

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le
30 solvant hydrophile est choisi parmi le méthylpyrrolidone, l'éthoxydiglycol, l'acool benzylique, le polyéthylène glycol, le phénoxyéthanol , l'éthanol et leurs mélanges.

7. Composition selon la revendication 6 caractérisée en ce que le solvant hydrophile est le phénoxyéthanol, l'éthanol, ou un mélange de phénoxyéthanol et d'éthanol.

5 8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le co-solvant est choisi parmi les glycols, et de préférence parmi le propylène glycol, le dipropylène glycol et leurs mélanges.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce en ce qu'elle contient en outre un ou des additifs choisis parmi :

10 -un ou plusieurs agents conservateurs, tels le méthyl parabène, le propyl parabène, le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, le sorbate de potassium, l'acide benzoïque, le 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol, la chlorhexidine, le chlorocrésol et ses dérivés, l'alcool éthylique ou la diazolidinylurée.

15 - un ou plusieurs agents permettant d'améliorer les propriétés des formules à l'application comme la Cyclomethicone (St-Cyclomethicone 5NF) ou la Dimethicone (Q7 9120 silicon fluid de viscosité de 20 cst à 12500 cst)

- un ou plusieurs agent chélatant comme l'EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) et ses dérivés ou sels, la dihydroglycerine, les acides citriques et tartriques ou la gluconolactone.

20 - un ou plusieurs antioxydants tel que la vitamine E et ses dérivés, comme le DL alpha Tocopherol ou l'acetate de tocopherol, la vitamine C et ses dérivés, comme l'Ascorbyl Palmitate de Roche ou le Butylhydroxytoluene,

- un ou plusieurs agents apaisants et/ou anti-irritants tels que le PPG-12/SMDI copolymer, l'acide glycyrrhétinique ou ses dérivés, l'acide hyaluronique ou sa forme hyalurate de sodium ou l'allantoïne.

25

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisée en ce qu'elle comprend les ingrédients suivants :

- de 0,00001% à 1% en poids, préférentiellement de 0.0001 à 0.1 % en poids, et de manière plus préférée de 0,001 à 0.1 % en poids d'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique,

- de l'eau,

- de 0,005 à 10 % en poids, et préférentiellement de 1 à 4% en poids d'agent gélifiant ,

- de 0.2 à 50% en poids, et préférentiellement de 0,5 à 30% en poids de solvant hydrophile,

- de 2 à 50% en poids, et préférentiellement de 10 à 40% en poids de co-solvant, et

- en option de 0 à 15% en poids, et préférentiellement de 0.1 à 10% en poids d'additifs.

11. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que la quantité maximale de principe actif absorbée dans le derme et l'épiderme 16 heures après application est comprise entre 5 ng/cm² et 15 ng/cm²

12. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que la quantité maximale de principe actif absorbée dans l'épiderme est obtenue entre 1 et 6 heures après application.

13. Composition selon l'une des revendications 1 à 12 pour son utilisation à titre de médicament

14. Composition selon l'une des revendications 1 à 13 pour son utilisation le traitement d'une ou plusieurs des pathologies suivantes :

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

- Les troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, l'ichtyose lamellaire, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies, le pityriasis rubra pilaire et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal) ;

- Les affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, et notamment toutes les formes de

psoriasis, qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore la dermatite atopique et les différentes formes d'eczema;

- Les désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V. ainsi que pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour
5 réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique, telle la xérose, les pigmentations et les rides ;

- Toute condition liée à des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes , le molluscum contagiosum et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides,;

- Les désordres dermatologiques tels que les dermatoses immunes comme le lupus érythémateux, les maladies immunes bulleuses et les maladies du collagène, telle la
10 sclérodermie ;

- Les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

- Les troubles de la cicatrisation, ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore
15 pour favoriser la cicatrisation,

- Les affections d'origine fongiques au niveau cutané tel que le tinea pedis et le tinea versicolor,

- Les désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation
20 ou le vitiligo ;

- Les états cancéreux ou précancéreux, cutanés ou muqueux comme les kératoses actiniques, la maladie de Bowen, les carcinomes in-situ, le kératoacanthome et les cancers cutanés comme le carcinome basocellulaire (BCC), le carcinome spinocellulaire (SCC) et les lymphomes cutanés tel que le lymphome T .

FIG. 1

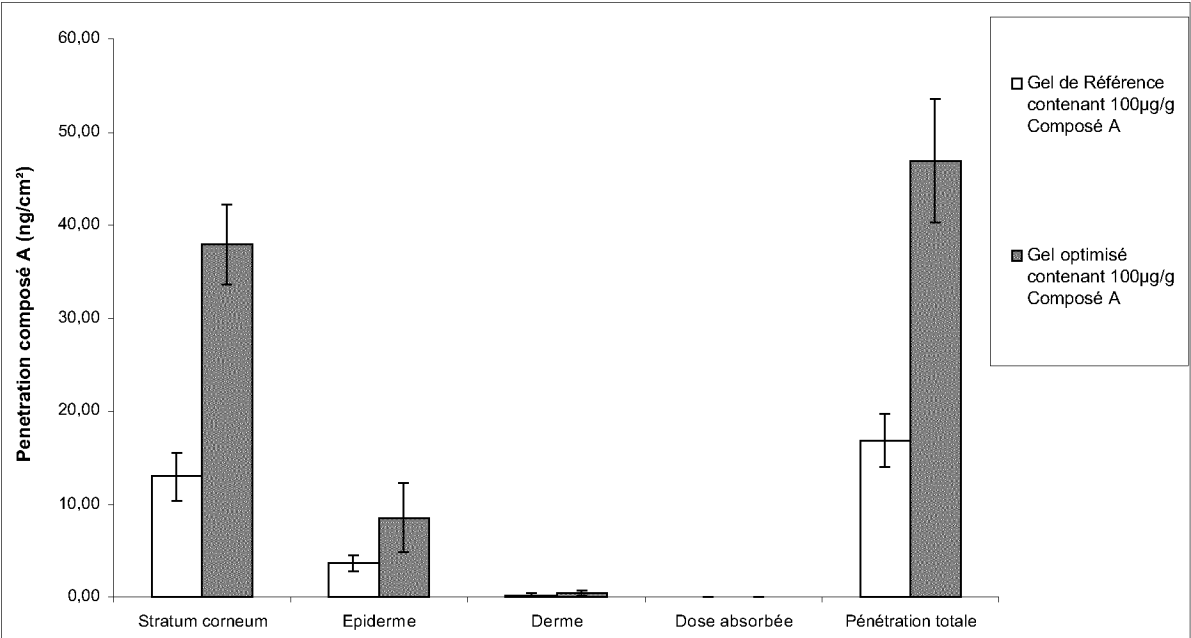
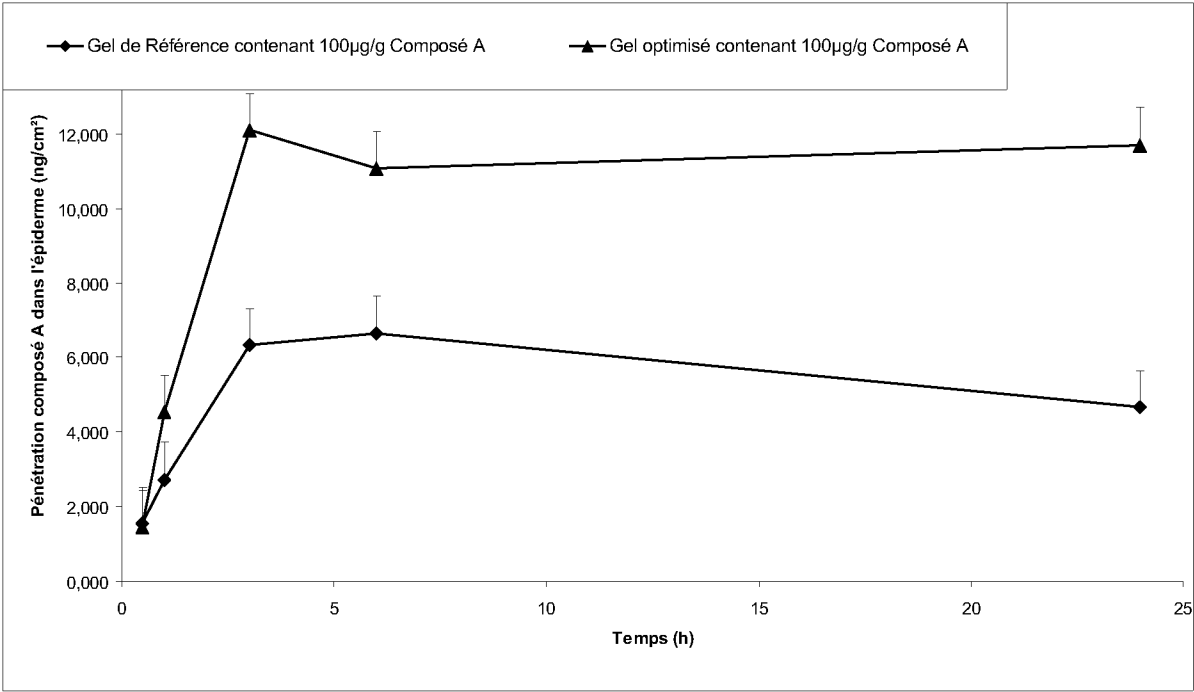


FIG. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/061200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/40 A61P17/02 A61P17/10 A61P17/12 A61P17/16 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/066978 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]; BIADATTI THIBAUD [FR]; DUMAIS LAURENCE [FR];) 29 June 2006 (2006-06-29) page 80; example f claims 13-14	1-14
A	----- FR 2 915 682 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]) 7 November 2008 (2008-11-07) pages 11,12; examples a,c,f -----	1-14
<input style="width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" style="width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 10 September 2013	Date of mailing of the international search report 18/09/2013	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Trifilieff-Riolo, S	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/061200

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006066978	A1	29-06-2006	
		AU 2005318292 A1	29-06-2006
		BR PI0517500 A	07-10-2008
		CA 2590246 A1	29-06-2006
		EP 1831149 A1	12-09-2007
		JP 5258299 B2	07-08-2013
		JP 2008525364 A	17-07-2008
		KR 20070087626 A	28-08-2007
		WO 2006066978 A1	29-06-2006

FR 2915682	A1	07-11-2008	
		AU 2008259754 A1	11-12-2008
		CA 2685482 A1	11-12-2008
		CN 101674818 A	17-03-2010
		EP 2167061 A1	31-03-2010
		FR 2915682 A1	07-11-2008
		JP 2010526124 A	29-07-2010
		KR 20100016204 A	12-02-2010
		RU 2009144988 A	10-06-2011
		US 2010143445 A1	10-06-2010
		US 2012282314 A1	08-11-2012
		WO 2008148968 A1	11-12-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2013/061200

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/40 A61P17/02 A61P17/10 A61P17/12 A61P17/16 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2006/066978 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]; BIADATTI THIBAUD [FR]; DUMAIS LAURENCE [FR];) 29 juin 2006 (2006-06-29) page 80; exemple f revendications 13-14 -----	1-14
A	FR 2 915 682 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]) 7 novembre 2008 (2008-11-07) pages 11,12; exemples a,c,f -----	1-14
☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 10 septembre 2013		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 18/09/2013
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Trifilieff-Riolo, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2013/061200

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2006066978 A1	29-06-2006	AU 2005318292 A1	29-06-2006
		BR PI0517500 A	07-10-2008
		CA 2590246 A1	29-06-2006
		EP 1831149 A1	12-09-2007
		JP 5258299 B2	07-08-2013
		JP 2008525364 A	17-07-2008
		KR 20070087626 A	28-08-2007
		WO 2006066978 A1	29-06-2006

FR 2915682 A1	07-11-2008	AU 2008259754 A1	11-12-2008
		CA 2685482 A1	11-12-2008
		CN 101674818 A	17-03-2010
		EP 2167061 A1	31-03-2010
		FR 2915682 A1	07-11-2008
		JP 2010526124 A	29-07-2010
		KR 20100016204 A	12-02-2010
		RU 2009144988 A	10-06-2011
		US 2010143445 A1	10-06-2010
		US 2012282314 A1	08-11-2012
		WO 2008148968 A1	11-12-2008
