

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 juillet 2010 (01.07.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2010/072958 A2**

- (51) Classification internationale des brevets : Non classée
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2009/052634
- (22) Date de dépôt international : 21 décembre 2009 (21.12.2009)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 61/193,793 23 décembre 2008 (23.12.2008) US
- (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) : NADAU-FOURCADE, Karine [FR/FR]; Résidence Le « Central Park », Bat A., 59, avenue du Logis de Bonneau, F-06270 Villeneuve Loubet (FR). BARTHEZ, Nathalie [FR/FR]; La Valériane, 91, avenue des Oliviers, F-06700 Saint Laurent du Var (FR). MAZEAU, Laëtitia [FR/FR]; Le Lagon, 3, rue de Reynes, F-06800 Cagnes sur Mer (FR).
- (74) Mandataire : ANDRAL, Christophe; L'Oreal, River Plaza - DIPI, 25-29 Quai Aulagnier, F-92665 Asnieres-sur-Seine (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, 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, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (81) 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :  
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

(54) Title : TOPICAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING A WATER-SENSITIVE ACTIVE PRINCIPLE

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE TOPIQUE COMPRENANT UN PRINCIPE ACTIF SENSIBLE A L'EAU

(57) Abstract : The invention relates to a topical pharmaceutical composition containing, as a pharmaceutical active agent, a water-sensitive compound in a solubilised form in a physiologically acceptable medium, to a method for preparing same, and to the use thereof in dermatology.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à une composition pharmaceutique topique comprenant en tant qu'actif pharmaceutique un composé sensible à l'eau, sous une forme solubilisée, dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation,



WO 2010/072958 A2

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE TOPIQUE COMPRENANT UN PRINCIPE ACTIF  
SENSIBLE A L'EAU

L'invention se rapporte à une composition pharmaceutique topique comprenant en tant  
5 qu'actif pharmaceutique un composé sensible à l'eau, sous une forme solubilisée, dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation, et 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 réaliser des compositions qui doivent être stables physiquement et chimiquement. Elles doivent également permettre de libérer l'actif et de favoriser sa pénétration à travers les couches cutanées afin d'en améliorer son efficacité.

De nombreux actifs présentent la difficulté d'être très faiblement solubles dans les solvants  
15 cosmétiques ou pharmaceutiques couramment utilisés, notamment l'eau, et/ou sensible à un environnement aqueux, oxydant. Cette sensibilité à l'eau peut conduire à une instabilité chimique de l'actif et/ou à une cristallisation de l'actif initialement solubilisé. Cette sensibilité à l'eau limite donc leur formulation dans des compositions cosmétiques ou dermatologiques appliquées par voie topique.

20

Pour obtenir une stabilité physique et chimique d'une composition comprenant un actif sensible à l'eau, l'homme de l'art sera tenté d'utiliser des compositions anhydres ou à très fortes teneurs en phase grasse. Cela confère ainsi un aspect gras et parfois collant à la composition, d'où une mauvaise acceptabilité cosmétique. L'homme du métier sait également  
25 que la non observance du traitement prescrit pour des raisons invoquées précédemment est l'une des causes principales d'échec, notamment pour le traitement du psoriasis, l'article « *patients with psoriasis and their compliance with medication* » (Richards & all, J Am Acad Dermatol Oct 99, p581-583) indique que près de 40% des patients avec une maladie chronique telle que le psoriasis ne suivent pas leur traitement. Il a été démontré que  
30 l'adhésion du patient à son traitement est directement liée aux caractéristiques du véhicule de la composition appliquée. L'article « *Patients with psoriasis prefer solution and foam vehicles : a quantitative assessment of vehicle preference* » (Housman & all; CUTIS, dec 2002 vol 70, p 327 à 332) indique que les patients psoriatiques préféreront une solution, une mousse, ou une émulsion légère, plutôt qu'un onguent, ou qu'une crème épaisse et grasse .

35

En effet, à la lecture de l'art antérieur, les compositions existantes, permettant de formuler sous forme solubilisée un actif sensible à l'eau, contiennent souvent un fort pourcentage de d'huile et souvent de vaseline pour favoriser l'occlusivité et la pénétration de l'actif. Elles présentent donc l'inconvénient d'être très grasses et collantes, 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 souvent collantes et peuvent provoquer des problèmes d'intolérance. (« The critical role of the vehicle to therapeutic efficacy and patient compliance" Piacquadio & all, Journal of American Academy of dermatology, August 1998).

10

Afin de pallier à ce problème d'inconfort et de facilité d'application, l'homme de l'art recherche donc à formuler l'actif au sein d'un véhicule cosmétiquement acceptable en plus d'une efficacité pharmaceutique. Ce qui est généralement le cas des émulsions, contenant une phase aqueuse. Le problème principal à résoudre est donc de stabiliser l'actif sensible à l'eau et la composition malgré une présence d'eau au sein de la composition.

15

Les phénomènes de dégradation chimique et/ou de cristallisation de l'actif en présence d'eau ont pour conséquence une diminution ou une perte d'efficacité et une incertitude quant à la dose d'actif mise en œuvre lors de son utilisation, ce qui va à l'encontre de l'objectif recherché. En outre, cette dégradation de l'actif et/ou sa cristallisation peuvent modifier la stabilité globale des compositions ainsi que leur aspect.

20

Par actif sensible à la présence d'eau selon l'invention, on entend donc un actif instable chimiquement et/ou physiquement. Par instabilité chimique, on entend notamment une dégradation du principe actif. Par instabilité physique, on entend notamment une cristallisation ou précipitation de l'actif, ou encore une modification de sa couleur au sein de la composition.

25

Une composition stable physiquement selon l'invention est, par conséquent, une composition ne présentant aucune modification d'aspect macroscopique (séparation de phase, changement de couleur d'aspect, etc..) ni microscopique (recristallisation des actifs) après stockage aux températures de 25°C, 4°C et 40°C, pendant 2, 4, 8, 12 semaines.

30

Une composition stable chimiquement selon l'invention est, par conséquent, une composition dans laquelle la teneur en principe actif reste stable après trois mois à

35

température ambiante et à 40 °C. Une teneur 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.

5

Il existe donc le besoin de disposer d'une composition permettant de répondre à un ou plusieurs des aspects suivants : disposer d'une bonne stabilité de la formule au froid et à la chaleur, en particulier quant au maintien de la taille des globules et à l'absence de déphasage, avoir une bonne résistance de l'actif vis-à-vis des phénomènes d'oxydation, permettre une bonne stabilité chimique de l'actif et une bonne disponibilité de celui-ci pour la peau. Il est également utile de pouvoir disposer d'une composition autorisant une forte fraction volumique dispersée. Il est par ailleurs utile que le mode de préparation de telles compositions soit aisé et avantageux.

10

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

D'autres paramètres sont également à prendre en compte par l'homme de l'art pour le choix des ingrédients d'une composition pharmaceutique. En effet, la composition pharmaceutique utilisable selon l'invention en tant que médicament, devra également être formulée en accord avec la pathologie à traiter.

20

A titre d'exemple non limitatif, une composition destinée à traiter l'acné, se devra d'être d'aspect cosmétique non gras, alors qu'une composition destinée à traiter la dermatite atopique devra être émoulliente, hydratante, et pourra être plus riche en corps gras, tout en évitant l'aspect gras non cosmétique.

25

Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est donc de concevoir une composition pharmaceutique aqueuse de type émulsion huile dans eau, stable physiquement et chimiquement, comprenant au moins un principe actif sensible à l'eau, sous forme solubilisée. Ladite composition étant différente d'un onguent. La composition selon l'invention peut donc se présenter sous différentes formes d'émulsions : émulsion sprayable, lotion, lait, crème épaisse de texture variable plus ou moins riche selon la pathologie à traiter. Elle doit également présenter une facilité d'utilisation et une cosméticité acceptable pour une application sur toutes les zones du corps pouvant être touchées par la pathologie.

35

Dans la présente invention, la demanderesse a montré de façon surprenante, qu'il était possible d'obtenir une composition de type émulsion huile dans eau, contenant un actif sensible à l'eau, solubilisé dans la phase grasse interne, stable physiquement et chimiquement, la dite composition comprenant :

- 5
- au moins un principe actif sensible à l'eau,
  - une phase grasse contenant au moins une phase lipophile solvante de l'actif,
  - au moins un polyol
  - au moins 5 % d'eau,

caractérisée en ce qu'elle est topique et qu'elle comprend au moins un tensioactif de la  
10 famille des sucroesters ou esters de polyglycérol.

Par forme solubilisée de l'actif, 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.

15

Dans un mode préféré selon l'invention, la composition comprend au moins un actif sensible à l'eau choisi parmi les dérivés de vitamines liposolubles comme ceux de la vitamine A (rétinol), E ou C et plus particulièrement ceux de la vitamine D, les lactones macrocycliques ou encore les dérivés phénoliques.

20

Les dérivés de Vitamine D présentent une instabilité connue dans les milieux contenant de l'eau et plus particulièrement aux pH acides. La plupart du temps, ces dérivés sont formulés dans des préparations anhydres grasses.

25 De même, les dérivés phénoliques présentent une oxydation très rapide en milieux aqueux même en présence d'antioxydants. Il est donc difficile de les formuler en présence d'eau.

Les lactones macrocycliques présentent, elles aussi, une instabilité connue dans les milieux aqueux, ce qui rend difficile leur formulation dans une émulsion huile dans eau.

30

Ces principes actifs présentent tous l'inconvénient d'être instables dans les milieux aqueux, et/ou sensibles aux pH acides et donc difficilement formulables dans une composition contenant de l'eau. Même solubilisés dans la phase huileuse d'une émulsion huile dans eau classique, ces principes actifs peuvent migrer vers la phase aqueuse, déstabilisant ainsi la  
35 composition chimiquement et/ou physiquement.

# Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

## Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

## Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

## Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

## API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

## LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

## FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

## E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.