ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 27669 A1

(43) Date de publication :
01.12.2005

(51) Cl. internationale :
A61K 31/192; A61K 47/14; A61P 29/00; A61K 9/06; A61P 19/00; A61K 47/20

---

(21) N° Dépôt :
28524

(22) Date de Dépôt :
30.09.2005

(30) Données de Priorité :
18.03.2003 IT FI2003A000070

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2004/050317 17.03.2004

(71) Demandeur(s) :
- **BERLIN CHEMIE AKTIENGESELLSCHAFT, GLIENICKER WEG 125-127 12489 BERLIN (DE)**
- **MENARINI RICERCHE S.P.A., VIA TITO SPERI, 10, I-00040 POMEZIA (IT)**

(72) Inventeur(s) :
REINHARD SCHMITZ ; CARLO, ALBERTO MAGGI ; STEFANO MANZINI ; MARC WIHSMANN ; KARSTEN GROGER

(74) Mandataire :
SABA & CO

---

(54) Titre : **FORMULATIONS TOPIQUES STABILISEES CONTENANT DU KETOPROFENE**

(57) Abrégé : L'invention concerne des formulations pharmaceutiques topiques contenant du kétoprofène ou son isomère S(+), le dexkétoprofène, ou des mélanges des deux isomères, ainsi que deux filtres UV, de préférence de l'octylméthoxycinnamate et de l'acide phénylbenzimidazolsulfonique, ainsi qu'un antioxydant, de préférence du butylhydroxytoluène (BHT). Ces formulations assurent la photostabilité du principe actif, ne présentent pas ou présentent peu d'effets irritants sur la peau, sont bien tolérées et pénètrent bien dans la peau.

RESUME

L'invention concerne des formulations pharmaceutiques topiques contenant du kétoprofène ou son isomère S(+), le dexkétoprofène, ou des mélanges des deux isomères, ainsi que deux filtres UV, de préférence de l'octylméthoxycinnamate et de l'acide phénylbenzimidazolsulfonique, ainsi qu'un antioxydant, de préférence du butylhydroxytoluène (BHT). Ces formulations assurent la photostabilité du principe actif, ne présentent pas ou présentent peu d'effets irritants sur la peau, sont bien tolérées et pénètrent bien dans la peau.

FORMULATIONS TOPIQUES STABILISEES CONTENANT DU KÉTOPROFÈNE

Domaine de l'invention

Le sujet de la présente invention couvre des formulations contenant du kétoprofène ou son isomère S(+) ou des mélanges des deux isomères, une combinaison de deux filtres UV, et un antioxydant. Les formulations ont des caractéristiques allergènes et photo-irritantes très faibles pour la peau, même après exposition à la lumière du soleil, sont bien tolérées, et présentent une excellente pénétration du principe actif à travers la peau.

Etat actuel des réalisations

Les formulations pharmaceutiques topiques, contenant des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), en particulier le kétoprofène et le dexkétoprofène, sont décrites dans la majorité de la littérature scientifique relative comme étant irritantes, allergènes, phototoxiques et photoallergènes (Coz, Christophe J. *et al.*, Contact Dermatitis, 38(5), 245ff (1989), Bosca F., J. Photochem. Photobiol., 43(3),1ff (1998)).

De nombreuses études ont été entreprises dans le passé sur la stabilisation photochimique des formulations contenant des AINS. En effet, une tentative a été faite pour inclure les AINS, en particulier le kétoprofène ou le dexkétoprofène, dans les onguents, les crèmes ou les gels de façon à obtenir des formulations physiquement et chimiquement stables.

Les travaux de Coz, J. Christophe et F. Bosca ont pu démontrer que certaines parties de la structure des AINS sont inertes, alors que d'autres sont photosensibles. Dans le cas du kétoprofène, on a trouvé que c'est la partie de la benzophénone qui est incriminée dans la photodégradation, tandis que le résidu de l'acide propionique est pratiquement insensible à l'interaction avec la lumière. La photosensibilité spécifique du groupement de la diphénylcétone est due à son rôle dans le déclenchement du processus d'oxydation, grâce à la stabilisation particulière des états triplets excités.

Dans Photochem. Photobiol., 50(3), 359 (1989), on a constaté que quatre impuretés proviennent du kétoprofène dans des conditions aérobiques, à savoir le (3-benzoylphényl)éthane, l'hydroperoxyde de (3-benzoylphényl)éthyl, le (3-benzoylphényl)éthanol et le (3-benzoylphényl)éthanone, tandis que dans des conditions anaérobiques le 3-benzoylphényléthane se forme.

Le document WO9520387 souligne l'importance du choix du moment approprié pour l'application des substances actives ; dans le cas de substances photosensibles, celles-ci devront être appliquées durant la nuit seulement.

Le document JP60155111 décrit des formulations pharmaceutiques destinées à l'usage externe, contenant du kétoprofène avec un filtre UV, choisi du groupe des dérivés de l'acide *para*-aminobenzoïque (PABA), de l'acide anthranilique, de la benzophénone, de l'acide cinnamique, de la coumarine, de l'acide salicylique, ou des acides aminés et, au besoin, un antioxydant

Par une analyse plus méticuleuse, les dérivés de la benzophénone semblent être les filtres UV préférés ; en particulier, la benzophénone-3, selon une concentration de 1 % en poids, avec un ajout possible de tocophérol comme antioxydant, semble être le seul filtre UV satisfaisant dans la protection du kétoprofène contre la photodégradation. En conséquence, comme on peut le remarquer, une combinaison de deux filtres UV n'est nullement suggérée pour les formulations décrites.

Dans le document FR2804024, les inventeurs décrivent des formes pharmaceutiques topiques contenant des AINS, en particulier du kétoprofène, protégées contre la photodégradation au moyen de filtres solaires choisis du groupe comprenant des dérivés de l'acide cinnamique, du dibenzoylméthane, de la benzophénone, de l'acide *para*-aminobenzoïque, avec la présence éventuelle d'un antioxydant choisi parmi le butylhydroxyanisole, le *tert*-butyl *para*-crésol, le palmityl ascorbate ou le tocophérol. Toutefois, les solutions proposées dans les exemples décrits dans le FR2804024 ne sont pas pleinement satisfaisantes, en particulier dans le cas du kétoprofène. En fait :

- les exemples 1 à 9 décrivent des formulations contenant des esters éthoxylés de l'acide *para*-aminobenzoïque (filtre UV) et du *tert*-butylhydroxyanisole (antioxydant), mais on peut constater que la décomposition du kétoprofène a toujours lieu après une exposition aux rayonnements (jusqu'à 60 % en poids de la quantité initiale, voir le tableau 1) ; d'ailleurs, les formulations connaissent de toute façon des problèmes de phototoxicité, et la perméabilité de la peau humaine est considérablement réduite par comparaison aux formulations connues contenant du kétoprofène sans filtres UV (comme Ketum) ;

- dans l'exemple 10, l'utilisation de l'octylméthoxycinnamate avec le butylhydroxyanisole, n'empêche pas la photodégradation du tenoxicam, et on prévoit des problèmes quant à la perméabilité de la peau en raison de la grande quantité de surfactant utilisée ;

- une formulation semblable à celle de l'exemple 11 avec le sulisobenzone et le butylhydroxyanisole, mais en utilisant le kétoprofène au lieu du diclofénac, s'est avérée phototoxique et a fait preuve d'une perméabilité réduite de la peau.

En conséquence, les formulations pharmaceutiques contenant du kétoprofène préparées conformément à ce qui est décrit dans le JP60155111 et le

FR2804024 ne sont pas pleinement satisfaisantes. En général, elles se sont avérées phototoxiques, et leurs propriétés pharmacologiques sont sensiblement modifiées par comparaison aux formulations semblables bien connues contenant du kétoprofène, mais exemptes de filtre UV, comme par exemple Ketum. D'une part, les filtres UV décrits causent un changement des caractéristiques physico-chimiques de la formulation (coloration, réduction de la viscosité, modification de l'odeur, etc.) et, d'autre part, affectent certaines propriétés pharmacologiques importantes, comme la perméabilité de la peau et la survenue de réactions photoallergiques. Normalement, les surfactants sont ajoutés pour stabiliser la formulation et pour dissoudre le filtre UV, mais par cet ajout, la perméabilité à travers la peau est réduite à une valeur partielle de celle obtenue sans ledit filtre UV. En outre, le potentiel de photoallergénicité augmente avec la présence du filtre UV. Au cas où le filtre UV possède des caractéristiques de surfactant (par exemple, les dérivés éthoxylés de l'acide *para*-aminobenzoïque), une réduction considérable de la perméabilité à travers la peau est observée.

En conclusion, les descriptions de la documentation antérieure apprennent aux personnes compétentes dans le domaine comment renforcer la photostabilité des formulations pharmaceutiques contenant du kétoprofène, mais non pas, néanmoins jusqu'ici, comment prévenir les problèmes de phototoxicité, de photoallergénicité et de perméabilité réduite à travers la peau, des problèmes qui attendent toujours une bonne solution.

Description de l'invention

A notre surprise, on a constaté que seules les formulations contenant du kétoprofène ou son isomère S(+), avec un mélange de deux filtres UV, en particulier un dérivé de l'acide cinnamique en plus de l'acide phényl benzimidazol sulfonique, et un antioxydant, présentent, outre un arrêt de la photodégradation du principe actif, une excellente prévention des caractéristiques phototoxiques et photoallergènes, ainsi qu'une excellente tolérabilité et une pénétration appropriée à travers la peau humaine. On a constaté également avec surprise que, en dépit de l'utilisation de filtres du type UV-B, les formulations décrites absorbent également les rayonnements de type UV-A (l'absorption s'élève à des valeurs supérieures à 360 nm) ; de cette façon, il devient possible de protéger à la fois la peau et le kétoprofène également contre le rayonnement UV-A, réduisant ainsi le risque d'effets photoallergènes secondaires.

Au cas où des dérivés de la benzophénone, de l'acide anthranilique, de l'acide salicylique, de l'acide *para*-aminobenzoïque, ou des composés à base d'acide aminé, sont utilisés en tant que filtres UV comme décrit dans le JP60155111 ou dans le FR2804024, une photoprotection, généralement même partielle, du principe actif (le kétoprofène) est constatée, mais le système s'avère de toute

façon phototoxique, et les propriétés physico-chimiques sont considérablement modifiées. En outre, l'ajout d'un antioxydant, selon ce qui est explicitement divulgué dans le JP60155111 et le FR2804024, est incapable de fournir une solution complète aux problèmes susmentionnés.

Au cas où l'octylméthoxycinnamate est utilisé en tant que filtre UV, le principe actif, le kétoprofène, s'avère photoprotégé, quoiqu'à des concentrations en filtre UV supérieures à celles utilisées dans le mélange de filtres ; cependant, malgré ceci, la phototoxicité est observé dans plusieurs cas. En plus, les formulations contenant seulement l'acide phényl benzimidazol sulfonique ont affiché un comportement semblable.

En conséquence, des mélanges de filtres UV ont été étudiés. Divers filtres UV ont été ajoutés au dérivé de l'acide cinnamique (par exemple, un dérivé de PABA, de la benzophénone ou du camphre), mais les problèmes de phototoxicité n'ont pas été résolus. Dans la pratique, en s'appuyant sur nos constatations, seuls les mélanges de dérivés de l'acide cinnamique avec l'acide phényl benzimidazol sulfonique se sont avérés satisfaisants.

Diverses compositions contenant du kétoprofène et un mélange de deux filtres UV ont été étudiées face à un placebo correspondant. Dans le cas du mélange de l'octylméthoxycinnamate et de l'acide phényl benzimidazol sulfonique en tant que filtres UV, le principe actif s'est avéré photostable et, dans le test de détermination de la phototoxicité *in vitro* (test de fixation du rouge neutre), on a observé un potentiel inférieur de phototoxicité. Les concentrations en filtres UV dans le mélange peuvent étonnamment être réduites par rapport à celles qui sont nécessaires lorsqu'un des filtres UV est utilisé. On a constaté, en effet, qu'une concentration de 1 % en poids de chacun des filtres UV – l'octylméthoxycinnamate et l'acide phényl benzimidazol sulfonique – était suffisante pour garantir la stabilité du kétoprofène et une réduction maximale de la phototoxicité.

A partir des études toxicologiques entreprises in vivo sur les formulations formant le sujet de la présente invention, on a trouvé ce qui suit :

- aucune réaction cutanée n'est attribuable à un effet photo-irritant ;
- aucune réaction cutanée n'est attribuable à un effet photoallergène ;
- aucun effet cytotoxique ou phototoxique n'est observé ; et
- à la différence d'autres formulations contenant du kétoprofène, aucun effet photoclastogène n'est observé (induction d'aberrations chromosomiques dans les cultures cellulaires d'ovaire de hamster chinois en présence de rayonnement UV).

En outre, les problèmes concernant la perméabilité de la peau humaine au principe actif des formulations contenant du kétoprofène, sont résolus.

La présente invention décrit ainsi des formulations pharmaceutiques qui contiennent le kétoprofène ou ses isomères en pourcentages élevés mais qui possèdent des effets phototoxiques ou photoallergènes négligeables, une perméabilité élevée de la peau humaine, et une excellente conservation de leurs qualités pharmacologiques, par comparaison à d'autres formulations connues à base de kétoprofène sans filtres UV.

Les formulations topiques basées sur la présente invention sont par conséquent caractérisées comme suit :

- 2-5 % en poids de kétoprofène comme un mélange des deux isomères, ou 1-2.5 % en poids comme un seul isomère S(+) ;
- 0.5-5 % en poids d'un dérivé de l'acide cinnamique, de préférence l'octyl-*para*-méthoxycinnamate ;
- 0.5-5 % en poids d'acide phényl benzimidazol sulfonique ;
- 0.01-0.2 % en poids d'un antioxydant ; et
- le contenu résiduel, jusqu'à 100 % en poids, d'excipients pharmaceutiquement acceptables, comme les adjuvants, les véhicules, les arômes, les stimulants de l'absorption, etc.

Le principe actif contenu dans les formulations pharmaceutiques susmentionnées est choisi parmi le kétoprofène, comme mélange racémique, l'isomère S(+) du kétoprofène, ou des mélanges des deux isomères du kétoprofène. Les derniers doivent être considérés sous la forme d'un acide libre et sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable choisi du groupe des sels de sodium, de potassium, de calcium, de magnésium, de trométhamine, d'hydroxyéthylamine, de di(hydroxyéthyl)amine, de tri(hydroxyéthyl)amine, de lysine, d'arginine, ou bien sous la forme de mélanges contenant un acide libre et son sel choisi du groupe cité ci-dessus.

Le pourcentage de principe actif, calculé en tant qu'acide libre sous forme d'un mélange des deux isomères, contenu dans la formulation peut varier de 2 % en poids à 5 % en poids et, en particulier, de 2.5 % en poids à 5 % en poids ; on préfère en particulier les taux compris entre 2.5 % en poids et 4 % en poids. Lorsque l'isomère S(+)seul est utilisé, le pourcentage de principe actif, calculé en tant qu'acide libre, peut varier de 1 % en poids à 2.5 % en poids et, en particulier, de 1.25 % en poids à 2.5 % en poids ; on préfère en particulier les taux compris entre 1.25 % en poids et 2 % en poids.

Le pourcentage de filtre UV est compris entre 0.5 % en poids et 4% en poids, de préférence entre 1 % en poids et 3 % en poids. Le dérivé de l'acide cinnamique en tant que filtre UV est choisi du groupe comportant le cinoxate, le diéthanolamino-*para*-méthoxycinnamate, ou parmi les esters suivants de l'acide cinnamique : l'ester méthylique, l'ester éthylique, l'ester propylique, l'ester isopropylique, l'ester butylique, l'ester d'isoamyle, l'ester hexylique,

l'ester d'heptyle, l'ester *n*-octylique, l'ester 2-éthylhexylique, éventuellement substitué sur l'anneau aromatique par un ou deux groupements choisis parmi : l'hydroxy, le méthyloxy, l'éthyloxy, l'acétylamine ; celui que l'on préfère le plus est l'octylméthoxycinnamate (2-éthylhexyl-4-méthoxy-cinnamate).

Le pourcentage d'antioxydant est compris entre 0.01 % en poids et 0.2 % en poids, de préférence entre 0.01 % en poids et 0.06 % en poids. A titre d'antioxydant préféré, nous citons un composé choisi du groupe comportant : le butylhydroxytoluène (BHT), le butylhydroxyanisole (BHA), le *tert*-butyl-*para*-crésol, le tocophérol, le tocophérol acétate, le tocophérol succinate, l'acide ascorbique, le palmitate d'ascorbyl et l'ascorbate de sodium ; le meilleur est le BHT.

Les formulations selon la présente invention peuvent aussi contenir, en tant qu'excipients pharmaceutiquement acceptables, des adjuvants, comme l'eau ou des monoalcools comme l'éthanol, des vitamines, parmi lesquelles la vitamine A et la vitamine E sont les préférées, des colorants, des pigments à effet colorant, des inhibiteurs de la formation de radicaux, et des agents de conservation en général, des épaississants, des plastifiants, des humidifiants, des arômes (parmi lesquels on préfère l'essence de lavande), des polyols, des électrolytes, des gélifiants, des huiles polaires et des huiles non-polaires, des polymères, des copolymères, des émulsifiants, des stabilisants pour émulsions, des agents pour renforcer la perméabilité à travers la peau, etc.

En tant que substances facilitant l'absorption à travers la peau, on préfère ce qui suit : l'urée, la pyrrolidone, la *n*-méthyl pyrrolidone, le décylméthyl sulfoxyde et le laurylsulfate de sodium. Parmi les substances capables de renforcer la perméabilité à travers la peau, les liposomes doivent également être considérés comme faisant partie de la présente invention.

En tant qu'excipients, les substances actives habituellement employées dans le domaine des cosmétiques peuvent également être utilisées, et sont choisies parmi les vitamines (parmi lesquelles on préfère la vitamine A et des dérivés de la vitamine A, la vitamine E et des dérivés de la vitamine E), les complexes vitaminés, et les extraits végétaux colorés ou incolores.

Les gélifiants particulièrement appropriés sont choisis du groupe comprenant les carbopols, en particulier le Carbopol 940 (USP24-NF19 ; page 2427 (2000)), la gomme de xanthane, la carraghénine, la gomme arabique, la gomme de guar, les gels d'agar, les alginates et la méthylhydroxycellulose, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylhydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, les polyacrylates, l'alcool polyvinylique, la polyvinylpyrrolidone, la montmorellonite, etc.

Parmi les humidifiants, l'urée ou le panthénol sont pris en considération.

En tant que substances de conservation, on préfère celles qui sont habituellement utilisées en pharmacie et dans le domaine des cosmétiques, comme les esters de l'acide hydroxybenzoïque ou les parabènes.

D'après les excipients utilisés, les formulations topiques formant le sujet de l'invention peuvent ainsi être sous forme de crèmes, de lotions, de poudres ou de gels.

Une formulation pharmaceutique topique obtenue selon la présente invention, exprimée par les quantités relatives de ses divers composants, peut être indiquée par exemple comme suit :

2.5-4 % en poids de kétoprofène comme mélange d'isomères ou 1.25-2 % en poids comme un seul isomère S(+) ;
0.5-5 % en poids de gélifiant ;
1-3 % en poids du 1er filtre UV (de préférence un dérivé de l'acide cinnamique)
1-3 % en poids du 2nd filtre UV (l'acide phényl benzimidazol sulfonique) ;
0-2 % en poids d'agent de conservation ;
0-20 % en poids d'amplificateurs de la perméabilité ;
0.01-0.06 % en poids de BHT ;
0-0.1 % en poids d'EDTA sodique ;
0-1 % en poids d'arômes;
20-90 % en poids d'éthanol ; et
de l'eau (comme requis pour atteindre 100 % en poids).

Les formulations pharmaceutiques de la présente invention peuvent être obtenues en mélangeant les composants selon les méthodes bien connues des personnes compétentes dans le domaine.

Les formulations pharmaceutiques décrites peuvent être utilisées dans le traitement topique des états pathologiques inflammatoires ou des affections musculosquelettiques, comme par exemple, les myalgies/myosites, et en particulier pour le traitement topique de la douleur et de l'inflammation associées aux lésions du tissu mou, aux entorses et aux déformations, aux ecchymoses, aux tendinites et à l'inflammation veineuse.

En plus de l'effet antirhumatismal, les préparations susmentionnées font preuve d'un effet photoallergène considérablement inférieur ou tout à fait absent, et ceci semble extrêmement important puisque, comme affirmé par S. Baudot dans Therapie, 53, 137ff (1998), les effets irritants, allergènes, phototoxiques et photoallergènes des formulations contenant des AINS entraînent l'hospitalisation de 10% des patients traités.

Aux fins de la présente invention, les spécifications suivantes doivent être prises en considération :

- par "benzophénones" on signifie des composés contenant la structure de la benzophénone et connus par les noms INCI de la benzophénone-1 à la benzophénone-11 (parmi lesquelles, par exemple, la benzophénone-3 (2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone) ou la benzophénone-4 (acide 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone-5-sulfonique) ;

- par "dérivés de l'acide *para*-aminobenzoïque" on signifie des composés du groupe des esters éthylique, propylique, butylique, isopropylique et monoglycérique de l'acide *para*-aminobenzoïque, des esters éthylique et d'amyle de l'acide *para*-diméthylaminobenzoïque, des esters éthylique et d'amyle de l'acide *para*-diéthylaminobenzoïque, et le polyéthoxyéthylester de l'acide 4-*bis*(polyéthoxy)-*para*-aminobenzoïque ;

- par "acide phényl benzimidazol sulfonique" on signifie de préférence l'acide 2-phényl-benzimidazol-5-sulfonique connu comme Ensulizol dans la USP.

Nous présentons ci-dessous quelques exemples non-restrictifs de formulations pharmaceutiques topiques obtenues selon la présente invention. Tous les ingrédients sont indiqués en pourcentage de poids, sauf indication contraire.

Exemple 1

La formulation est préparée en mélangeant les ingrédients individuels selon des techniques d'avant-garde.

Le kétoprofène 2.5 g, l'hydroxypropylméthylcellulose 2.1 g, l'éthanol 52.0 g, l'essence de lavande 0.1 g, l'octylméthoxycinnamate 3.1 g, l'acide phényl benzimidazol sulfonique 1.0 g, le Trométamol pour atteindre un pH 5.4, l'EDTA sodique 0.003 g, l'éther monométhylique du diéthylène glycol 13.0 g, le BHT 0.01 g, l'eau comme requis pour atteindre 100 g.

Préparation : L'eau est chauffée jusqu'à 30°C, et l'hydroxypropylméthylcellulose est agitée rapidement sous agitation. Le mélange est gardé sous agitation pendant 30 minutes à 30°C afin d'imprégner l'hydroxypropylméthylcellulose, après quoi le kétoprofène, l'essence de lavande, l'octylméthoxycinnamate, l'acide phényl benzimidazol sulfonique / Trométamol, et le BHT sont ajoutés. Le mélange est remué lentement jusqu'à ce que la température chute en dessous de 30°C, et l'éther monométhylique du diéthylène glycol, l'éthanol et d'autres excipients qui manquent sont ajoutés. Le produit est remué pour obtenir une dispersion homogène et refroidi sous agitation, homogénéisant pendant 60 minutes.

Exemple 2

Le kétoprofène 2.5 g, l'hydroxypropylméthylcellulose 2.5 g, l'éthanol 52.0 g, l'essence de lavande 0.1 g, l'octylméthoxycinnamate 1.0 g, l'acide phényl benzimidazol sulfonique 1.0 g, le Trométamol pour atteindre un pH 5.5, l'éther monométhylique du diéthylène glycol 15.0 g, l'EDTA sodique 0.003 g, le BHT 0.02 g, l'eau comme requis pour atteindre 100 g.

Préparation : d'une manière semblable à l'exemple 1.

Exemple 3

Le S(+)kétoprofène 1.0 g, l'hydroxypropylméthylcellulose 2.0 g, l'éthanol 55.0 g, la glycérine 3.0 g, l'essence de lavande 0.11 g, l'octylméthoxycinnamate 2.0 g, l'acide phényl benzimidazol sulfonique 1.0 g, la trométhamine pour atteindre un pH 5.4, l'EDTA sodique 0.003 g, l'éther monométhylique du diéthylène glycol 10.0 g, le BHT 0.02 g, l'eau comme requis pour atteindre 100 g.

Préparation : d'une manière semblable à l'exemple 1.

Exemple 4

Le kétoprofène 25 g, l'hydroxypropylméthylcellulose 2.0 g, l'éthanol 64.14 g, l'essence de lavande 0.2 g, l'octylméthoxycinnamate 1.0 g, l'acide phényl benzimidazol sulfonique 1.0 g, le Trométamol pour atteindre un pH 5.4, l'EDTA sodique 0.003 g, le BHT 0.06 g, l'eau comme requis pour atteindre 100 g.

Préparation : L'eau est chauffée jusqu'à 40°C, et l'hydroxypropylméthylcellulose est ajoutée rapidement sous agitation. Le mélange est gardé sous agitation pendant 30 minutes à 40°C afin d'imprégner l'hydroxypropylméthylcellulose. Dans un deuxième récipient, le kétoprofène et tous les autres composants sont dissous dans l'éthanol. La température du gel aqueux est abaissée à 30°C, et la solution d'éthanol est ajoutée sous agitation. Le produit est remué jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène, puis refroidi sous agitation, homogénéisant pendant 60 minutes.

Exemple 5

Le kétoprofène 2.5 g, l'hydroxypropylcellulose 1.0 g, le carbopol 940 (USP) 1.0 g, l'éthanol 54.5 g, l'essence de lavande 0.2 g, l'octylméthoxycinnamate 2.0 g, l'acide phényl benzimidazol sulfonique 1.0 g, le Trométamol pour atteindre un pH 5.4, l'éther monométhylique du diéthylène glycol 10.0 g, le BHT 0.05 g, l'EDTA sodique 0.003 g, l'urée 3.0 g, l'aminométhylpropanol 0.1 g, l'eau comme requis pour atteindre 100 g.

Préparation : Le procédé est semblable à celui de l'exemple 4, à la différence que le mélange d'hydroxypropylcellulose et de Carbopol est imbibé d'une

solution aqueuse contenant de l'aminométhylpropanol et de l'urée, tandis que tous les autres composants sont dissous dans l'éthanol/l'éther monométhylique du diéthylène glycol.

Exemple 6

Le kétoprofène 2.5 g, l'hydroxypropylcellulose 1.0 g, l'hydroxypropylméthylcellulose 1.0 g, l'éthanol 44.0 g, le 2-propanol 20.0 g, l'essence de lavande 0.2 g, l'octylméthoxycinnamate 1.0 g, l'acide phényl benzimidazol sulfonique 3.0 g, le Trométamol pour atteindre un pH 5.4, l'EDTA sodique 0.003 g, le BHT 0.05 g, l'eau comme requis pour atteindre 100 g.

Préparation : d'une manière semblable à ce qui est décrit dans l'exemple 5.

Exemple 7

Le kétoprofène 2.5 g, l'hydroxypropylcellulose 2.0 g, l'éthanol 88.0 g, l'essence de lavande 0.2 g, l'octylméthoxycinnamate 1.0 g, l'acide phényl benzimidazol sulfonique 1.0 g, le Trométamol pour atteindre un pH 5.4, le BHT 0.05 g, l'eau comme requis pour atteindre 100 g.

Préparation : d'une manière semblable à ce qui est décrit dans l'exemple 1.

Exemple 8

Le kétoprofène 2.5 g, l'hydroxypropylcellulose 2.0 g, l'éthanol 90.2 g, l'essence de lavande 0.2 g, l'octylméthoxycinnamate 1.0 g, l'acide phényl benzimidazol sulfonique 1.0 g, le Trométamol pour atteindre un pH 5.4, le BHT 0.05 g, la pyrrolidone 3.0 g, l'eau comme requis pour atteindre 100 g.

Préparation : Tous les composants, à l'exception de l'hydroxypropylcellulose, sont ajoutés à l'éthanol et remués doucement jusqu'à l'obtention d'une solution claire (30 min). L'hydroxypropylcellulose est ensuite ajoutée, et le produit est remué vigoureusement pendant 2 heures.

Exemples pour la comparaison

Exemple A : "PABA seulement"

L'éthanol 40 g, le kétoprofène 2.5 g, le carbopol 940 1.8 g, le BHA 0.05 g, l'essence de lavande 0.1 g, le polyéthoxyéthylester de l'acide 4-bis(polyéthoxy)-*para*-aminobenzoïque 4.0 g, la triéthanolamine pour atteindre un pH 6, l'eau comme requis pour atteindre 100 g.

Exemple B : "OMC seulement"

L'éthanol 40 g, le kétoprofène 2.5 g, le carbopol 940 2.0 g, le BHA 0.05 g, l'essence de lavande 0.1 g, l'octylméthoxycinnamate 3.0 g, l'éther monométhylique de l'éthylène glycol 15.0 g, le Crémophor RH40 10.0 g, le Trométamol pour atteindre un pH 5, l'eau comme requis pour atteindre 100 g.

Essais pharmacologiques

Photodégradation : Exposition aux rayonnements d'une lampe au xénon Schott WG320/1.5 mm, de 100 klux/h et 75 Wh/m. Le tableau 1 donne le pourcentage de kétoprofène dégradé après exposition aux rayonnements pendant une heure avec approximativement 10 J/cm^2 dans deux préparations de la présente invention, par comparaison aux formulations selon l'art antérieur.

Tableau 1

Formulation	Dégradation du kétoprofène [%]
Exemple 1 du FR2804024	40
Exemple 7 du FR2804024	55
Exemple 8 du FR2804024	60
Exemple 1 de cette invention	1.0
Exemple 2 de cette invention	2.5
Système avec du kétoprofène/benzophénone-4/acide ascorbique (JP60155111)	8

Le tableau 2 donne le pourcentage de kétoprofène demeurant après l'exposition aux rayonnements, dans des formulations protégées avec du PABA ou de l'octylméthoxycinnamate (OMC), seul ou en mélange avec de l'acide phényl benzimidazol sulfonique (PBISS).

Tableau 2

Formulations	Temps [min]				
	0	10	20	30	60
Exemple A	100	87.9	73.9	69.3	41.6
Exemple B	100	100	100	100	99.6
Exemple 2 de cette invention	100	99.9	100	100	99.9

Phototoxicité :

Une lotion solaire commercialisée, ayant un facteur de protection 8 et contenant un filtre UV de type inorganique (TiO_2/ZnO), est appliquée sur le dos (peau) de deux groupes de 10 personnes en bonne santé.

La formulation décrite dans l'exemple 1 est appliquée sur le dos (peau type I) des 10 sujets appartenant au premier groupe (groupe I), qui a déjà été traité avec 2 mg/cm de crème solaire. Sur la peau du deuxième groupe de 10 sujets (groupe II, peau type II), on a appliqué une formulation avec tous les ingrédients de l'exemple 1 à l'exception de l'octylméthoxycinnamate. Les sujets sont exposés aux rayonnements d'une lampe au xénon Schott WG320/1.5 mm, de 100 klux/h et 75 Wh/m en 5 doses, et sont examinés après 24 heures.

On n'a observé aucune rougeur sur la peau des sujets du groupe I après 24 heures ; dans le groupe II, la peau de 3 sujets ne présentait aucune rougeur, alors que celle de 4 sujets présentait une faible rougeur, et celle de 3 sujets une rougeur moyenne.

Réaction photoallergène :

Diverses formulations contenant du kétoprofène, un filtre UV et éventuellement un agent pour amplifier la perméabilité de la peau sont comparées aux placebos respectifs, et dans tous les cas la phototoxicité est examinée *in vitro* (test de fixation du rouge neutre). Le test est effectué selon le procédé standard COLIPA. Dans les tests effectués, les placebos ne se sont avérés nullement phototoxiques.

En utilisant les formulations contenant le principe actif, un antioxydant et, en tant que filtres UV, l'octylméthoxycinnamate et l'acide phényl benzimidazol sulfonique, on n'a observé aucun effet phototoxique. Au cas où d'autres filtres UV sont utilisés (comme la benzophénone-3, la benzophénone-4, des dérivés de l'acide salicylique), les formulations sont dans tous les cas phototoxiques même lorsque le principe actif est maintenu tout à fait stable pendant l'exposition aux rayonnements.

Dans le tableau 3, les résultats obtenus avec deux formulations décrites dans les exemples sont comparés aux résultats obtenus avec des formulations préparées comme décrit dans le FR2804024 et le JP60155111.

D'après ces résultats, il est possible de déduire que les formulations de kétoprofène / cinnamate-acide phényl benzimidazol sulfonique / BHT ne produisent pas de réactions photoallergènes.

Tableau 3

Formulation	Phototoxicité
Exemple 2 du FR2804024	+++
Exemple 4 du FR2804024	+++
Exemple 9 du FR2804024	++
Exemple 2 de cette invention	-
Exemple 3 de cette invention	-
Exemple B	++
Système avec du kétoprofène/benzophénone-4/ acide ascorbique (JP60155111)	++

Perméabilité :

Le tableau 4 montre les résultats concernant la perméabilité à travers la peau humaine de diverses formulations, par comparaison à des formulations semblables sans filtre UV et sans antioxydant.

Tableau 4

Formulations	Perméabilité (par comparaison à la formulation sans filtre UV)
Exemple 3 du FR2804024	-
Exemple 5 du FR2804024	-
Exemple 8 du FR2804024	-
Exemple B	-
Exemple 2 de cette invention	++
Exemple 5 de cette invention	+++
Exemple 8 de cette invention	+++
Système avec du kétoprofène/benzophénone-4/α-tocophérol (JP60155111)	+

NOUVELLES REVENDICATIONS

1) Une composition pharmaceutique topique contenant :

a) un anti-inflammatoire non-stéroïdien choisi parmi ce qui suit : le kétoprofène, comme mélange racémique, l'isomère S(+) du kétoprofène, ou des mélanges des deux isomères du kétoprofène ; ceux-ci doivent être considérés à la fois sous la forme d'un acide libre et sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable choisi du groupe des sels de sodium, de potassium, de calcium, de magnésium, de trométhamine, d'hydroxyéthylamine, de di(hydroxyéthyl)amine, de tri(hydroxyéthyl)amine, de lysine, d'arginine ou bien sous la forme de mélanges comprenant un acide libre et son sel, choisi du groupe cité ci-dessus ;

b) un dérivé de l'acide cinnamique, en tant que filtre UV, choisi du groupe qui comporte : a) le cinoxate, le diéthanolamino-*para*-méthoxycinnamate, b) l'ester de l'acide cinnamique choisi du groupe comportant l'ester méthylique, l'ester éthylique, l'ester propylique, l'ester isopropylique, l'ester butylique, l'ester isobutylique, l'ester d'amyle, l'ester d'isoamyle, l'ester hexylique, l'ester d'heptyle, l'ester *n*-octylique et l'ester 2-éthylhexylique, éventuellement substitué sur l'anneau aromatique par un ou deux groupes choisis parmi l'hydroxy, le méthoxy, l'éthoxy, l'acétylamine ;

c) l'acide 2-phényl benzimidazol-5-sulfonique en tant que filtre UV additionnel ;

d) un antioxydant choisi du groupe qui comporte le butylhydroxytoluène (BHT), le butylhydroxyanisole (BHA), le *tert*-butyl-*para*-crésol, le tocophérol, le tocophérol acétate, le tocophérol succinate, l'acide ascorbique, l'ascorbate de sodium et le palmitate d'ascorbyl ;

avec des excipients pharmaceutiquement acceptables.

2) La composition pharmaceutique topique selon la revendication 1, dans laquelle le dérivé de l'acide cinnamique en tant que filtre UV est l'ester 2-éthylhexylique de l'acide 4-méthoxy cinnamique (octylméthoxycinnamate).

3) La composition pharmaceutique topique selon les revendications 1 et 2, dans laquelle la concentration en kétoprofène, calculé comme l'acide libre, varie de 2 % en poids à 5 % en poids lorsque c'est la forme racémique ou le mélange d'isomères, et de 1 % en poids à 2.5 % en poids lorsque c'est l'isomère S(+).

4) La composition pharmaceutique topique selon la revendication 3, dans laquelle la concentration en kétoprofène, calculé comme l'acide libre, varie de 2.5 % en poids à 5 % en poids lorsque c'est la forme racémique, ou de 1.25 % en poids à 2.5 % en poids lorsque c'est l'isomère S(+).

5) La composition pharmaceutique topique selon la revendication 4, dans laquelle la concentration en kétoprofène, calculé comme l'acide libre, varie de 2.5 % en poids à 4 % en poids lorsque c'est la forme racémique, ou de 1.25 % en poids à 2 % en poids lorsque c'est l'isomère S(+).

6) La composition pharmaceutique topique selon la revendication 2, dans laquelle la concentration en filtre UV (l'octylméthoxycinnamate) varie de 0.5 % en poids à 5 % en poids.

7) La composition pharmaceutique topique selon la revendication 1, dans laquelle la concentration en filtre UV (l'octylméthoxycinnamate) varie de 1 % en poids à 3 % en poids.

8) La composition pharmaceutique topique selon la revendication 1, dans laquelle la concentration en filtre UV (l'acide 2-phényl-benzimidazol-5-sulfonique) varie de 0.5 % en poids à 5 % en poids.

9) La composition pharmaceutique topique selon la revendication 8, dans laquelle la concentration en filtre UV (l'acide 2-phényl-benzimidazol-5-sulfonique) varie de 1 % en poids à 3 % en poids.

10) La composition pharmaceutique topique selon la revendication 1, dans laquelle l'oxydant est le butylhydroxytoluène (BHT), et sa concentration varie de 0.01 % en poids à 0.2 % en poids.

11) La composition pharmaceutique topique selon la revendication 10, dans laquelle la concentration en antioxydant BHT varie de 0.01 % en poids à 0.06 % en poids.

12) Les compositions pharmaceutiques selon toute revendication de 1 à 11, dans lesquelles l'agent d'amplification de la perméabilité à travers la peau éventuellement utilisé est une substance choisie du groupe comportant l'urée, la pyrrolidone, la *N*-méthyl pyrrolidine, le décylméthyl sulfoxyde, le laurylsulfate de sodium et le diméthylsulfoxyde.

13) La composition pharmaceutique topique selon toute revendication de 1 à 12, dans laquelle l'essence de lavande est utilisée comme arôme.

14) Les compositions pharmaceutiques selon toute revendication de 1 à 13, sous forme de crèmes, de gels, de lotions, de sprays ou de poudres, dans lesquelles l'anti-inflammatoire non-stéroïdien est protégé contre la photodégradation, et la composition n'a pas d'effets résiduels phototoxiques et photoallergènes suite à l'application sur la peau.

15) La composition pharmaceutique topique selon la revendication 1, qui contient : 2.5-4 % en poids de kétoprofène comme mélange d'isomères ou 1.25-2 % en poids comme un seul isomère S(+) ; 0.5-5 % en poids de gélifiant ; 1-3 % en poids de 1er filtre UV (de préférence, un dérivé de l'acide

cinnamique) ; 1-3 % en poids de 2nd filtre UV (acide phényl benzimidazol sulfonique) ; 0-2 % en poids d'agent de conservation ; 0-20 % en poids d'agent amplificateur de la perméabilité ; 0.01-0.06 en poids de BHT ; 0.01 % en poids d'EDTA sodique ; 0-1 % en poids d'arômes ; 20-90 % en poids d'éthanol ; l'eau comme requis pour atteindre 100 % en poids.

16) L'utilisation de l'octylméthoxycinnamate, en combinaison avec l'acide 2-phényl benzimidazol-5-sulfonique et le BHT, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement topique des états pathologiques inflammatoires et de la douleur.

17) Les formulations pharmaceutiques selon la revendication 1, pour le traitement topique de la douleur et de l'inflammation associées aux lésions des tissus mous, aux entorses et aux déformations, aux ecchymoses, aux tendinites et à l'inflammation veineuse.

Nombre de lignes : 642

(SIX CENT QUARANTE DEUX LIGNES)
(SEIZE PAGES)

BERLIN-CHEMIE AKTIENGESELLSCHAFT
& MENARINI RICERCHE S.p.A.
P.P. SABA & CO., Casablanca