

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 35158 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/06**
(43) Date de publication : **02.06.2014**

(21) N° Dépôt : **36445**

(22) Date de Dépôt : **15.11.2013**

(30) Données de Priorité : **20.04.2011 US 61/477,297**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2012/051946 18.04.2012**

(71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (US)**

(72) Inventeur(s) : **HAUG, Claire**

(74) Mandataire : **SABA&CO**

(54) Titre : **FORMULATIONS TOPIQUES DE TYPE SUSPENSION COMPRENANT UN DEPSIPEPTIDE CYCLIQUE**

(57) Abrégé : L'INVENTION PORTE SUR DE NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES TOPIQUES DANS LESQUELLES LE PRINCIPE ACTIF EST UN DEPSIPEPTIDE CYCLIQUE DE FORMULE (II) ET SUR DES PROCÉDÉS POUR LA FABRICATION DE TELLES COMPOSITIONS. L'INVENTION PORTE EN PARTICULIER SUR DES ONGUENTS HYDROPHOBES COMPRENANT UNE BASE HYDROPHOBE ET UN AGENT MODIFIANT LA CONSISTANCE, DE PRÉFÉRENCE DU MYRISTATE D'ISOPROPYLE.

ABREGE

L'invention porte sur de nouvelles compositions pharmaceutiques topiques dans lesquelles le principe actif est un depsipeptide cyclique de formule (II) et sur des procédés pour la fabrication de telles compositions. L'invention porte en particulier sur des onguents hydrophobes comprenant une base hydrophobe et un agent modifiant la consistance, de préférence du myristate d'isopropyle.

(TRENTE TROIS PAGES)

NOVARTIS AG.
P. P. SABA & CO., Casablanca

1

01 JUN 2014

1

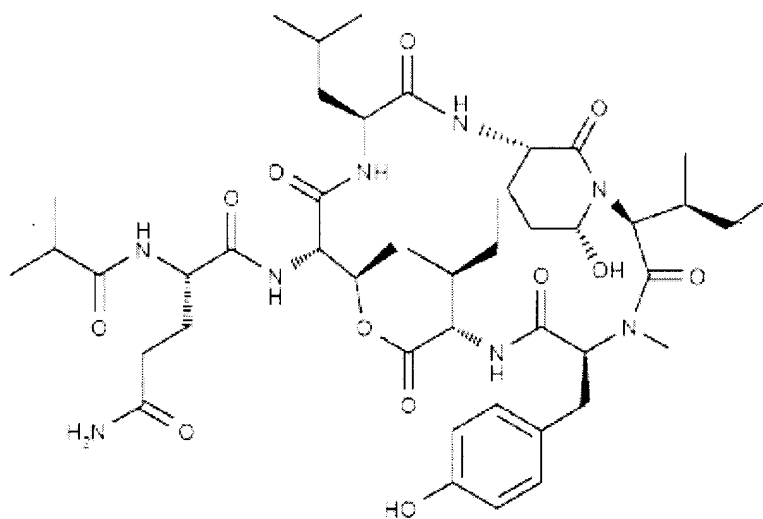
FORMULATIONS TOPIQUES DE TYPE SUSPENSION COMPRENANT UN
DEPSIPEPTIDE CYCLIQUE

5

Domaine de l'invention

La présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques topiques dans lesquelles l'agent actif est un depsipeptide cyclique de formule

10 (II) :



(II)

et des procédés de fabrication de telles compositions.

15

Arrière-plan de l'invention

Le depsipeptide cyclique de formule (II) est utile pour le traitement et la prévention des maladies de peau inflammatoires et/ou hyperprolifératives et pruritiques, telles que la dermatite atopique, le psoriasis, le psoriasis pustuleux, la rosacée, les chéloïdes, les cicatrices hypertrophiées, l'acné, le syndrome de Netherton ou autres dermatoses pruritiques,

telles que le prurigo nodulaire, la démangeaison non spécifiée des personnes âgées ainsi que d'autres maladies avec un dysfonctionnement de la barrière épithéliale, tel que la peau vieillie.

5

Le composé de formule (II) est décrit dans la demande de brevet internationale WO2009024527.

Il est souhaitable d'identifier des compositions et les utilisations de ces compositions, qui peuvent améliorer l'efficacité, la biodisponibilité, la stabilité et/ou l'acceptation par le patient.

Ces objectifs sont atteints par la fourniture d'une composition telle que décrite ici, par la fourniture de la composition pour l'utilisation dans des maladies, en particulier pour le traitement de maladies dermatologiques, telle que décrite ici, et par la fourniture d'un procédé de fabrication de la composition tel que décrit ici.

20

D'autres aspects de l'invention sont divulgués dans la description et les revendications indépendantes, des modes de réalisation préférés sont divulgués dans la description et les revendications dépendantes.

25

Description détaillée de l'invention

Le composé de formule (II) présente des difficultés hautement spécifiques en ce qui concerne l'administration topique et les compositions galéniques topiques, en particulier, comprenant des problèmes particuliers de stabilité.

Le composé de la formule (II) présente seulement une solubilité modérée dans l'eau et les tampons aqueux et une faible solubilité dans les excipients lipophiles. Dans les solvants organiques polaires, une bonne solubilité est observée. Le composé de formule (II) a une tendance à la dégradation dans un environnement hydrophile, tel que l'eau et les solvants/co-solvants organiques polaires, et est sujet à une hydrolyse en présence d'eau.

Pour le traitement et la prévention des maladies mentionnées ci-dessus, un profil spécifique de pénétration et de perméation est avantageux de façon à parvenir à une concentration élevée du depsipeptide cyclique de formule (II) dans la peau, tout en limitant la perméation à travers la peau et abaissant ainsi l'exposition systémique. Ces besoins spéciaux nécessitent le développement d'une forme posologique non classique.

Conformément à la présente invention, il a été découvert que des compositions pharmaceutiques stables comprenant le depsipeptide cyclique de formule (II) ayant des profils de pénétration et de perméation appropriés sont obtenues. En conséquence, le risque d'apparition d'effets secondaires non désirables potentiels et/ou de dégradation potentielle de l'agent actif pendant le stockage est diminué et le coût global de la thérapie peut être réduit.

Les termes utilisés dans la description ont les significations suivantes :

30

« Agent actif » tel qu'utilisé ici signifie un depsipeptide cyclique de formule (II). « Agent actif » est également entendu représenter les formes amorphes et

crystallines telles que les polymorphes. « Agent actif » est également entendu représenter un solvate de celui-ci, un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et leurs mélanges. « Agent actif » est également entendu
5 représenter une matière présentant des propriétés spécifiques à l'état solide telles que des formes cristallines et/ou des formes broyées spécifiques de l'« agent actif », par exemple sous forme micronisée.

10 « Solvate » tel qu'utilisé ici signifie une forme cristalline d'un composé qui contient en outre un ou plusieurs types de molécules de solvant, par exemple l'acétate d'éthyle, l'acétonitrile, l'eau, l'acétate d'isopropyle, dans une quantité stœchiométriquement
15 définie. De préférence, les solvates contiennent un type de molécule de solvant dans le réseau cristallin.

Telle qu'utilisée ici, l'expression « sels pharmaceutiquement acceptables » se réfère à des sels
20 d'acides ou de métaux alcalino-terreux non toxiques de l'agent actif. Ces sels peuvent être préparés in situ pendant l'isolement final et la purification finale des composés, ou par réaction séparée des fonctions basiques ou acides avec respectivement un acide ou une base, organique
25 ou inorganique, approprié. Des sels représentatifs comprennent, mais sans y être limités, les suivants : acétate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzènesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphresulfonate, digluconate, cyclopentanepropionate,
30 dodécylsulfate, éthanesulfonate, glucoheptanoate, glycérophosphate, hémi-sulfate, heptanoate, hexanoate, fumarate, chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, 2-hydroxyéthanesulfonate, lactate, maléate, méthane-

sulfonate, nicotinate, 2-naphtalènesulfonate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phénylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, p-toluènesulfonate et undécanoate.

5 Egalement, des groupes contenant de l'azote basique peuvent être quaternisés par des agents tels que les halogénures d'alkyle, tels que les chlorures, bromures et iodures de méthyle, d'éthyle, de propyle et de butyle ; les sulfates de dialkyle, comme les sulfates de diméthyle, de diéthyle, 10 de dibutyle et de diamyle, les halogénures à longue chaîne, tels que les chlorures, bromures et iodures de décyle, de lauryle, de myristyle et de stéaryle, les halogénures d'aralkyle comme les bromures de benzyle et de phénéthyle, et autres. Des produits solubles ou dispersibles dans 15 l'eau ou dans l'huile sont par là obtenus. Des sels d'addition avec les bases peuvent être préparés *in situ* pendant l'isolement final et la purification finale des composés, ou séparément par réaction de fractions acide carboxylique avec une base appropriée, telle que 20 l'hydroxyde, le carbonate ou le bicarbonate d'un cation métallique pharmaceutiquement acceptable ou avec l'ammoniac, ou une amine organique primaire, secondaire ou tertiaire. Les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent, mais sans y être limités, les cations à base 25 des métaux alcalins et alcalino-terreux, tels que les sels de sodium, de lithium, de potassium, de calcium, de magnésium, d'aluminium et similaires, ainsi que les cations ammonium, ammonium quaternaire et amine, non toxiques, comprenant, mais sans y être limités, ammonium, 30 tétraméthylammonium, tétraéthylammonium, méthylamine, diméthylamine, triméthylamine, triéthylamine, éthylamine et similaires. D'autres amines organiques représentatives utiles pour la formation de sels d'addition avec les bases

comprennent la diéthylamine, l'éthylènediamine, l'éthanolamine, la diéthanolamine, la pipérazine, la pyridine, la picoline, la triéthanolamine et similaires et les acides aminés basiques, tels que l'arginine, la lysine et l'ornithine.

« Composition pharmaceutique topique » telle qu'utilisée ici est connue dans le domaine (par exemple voir European Pharmacopoeia, 6,3, 01/2009, 0132) et dans le contexte de la présente invention se réfère en particulier à une composition du type suspension. De telles compositions comprennent i) l'agent actif et ii) une matrice. La matrice (également désignée comme « base ») contient des excipients pharmaceutiquement acceptables et est adaptée pour une application topique. De plus, les compositions de l'invention peuvent être formulées en tant que semi-solide comprenant des gels, un timbre, une mousse, une teinture, une solution, un bâton (pour les lèvres) ou une pulvérisation, chacun de ceux-ci étant du type suspension. En conséquence, les viscosités des compositions de l'invention peuvent varier sur une large plage ; typiquement, ces compositions sont semi-solides ou liquides, de préférence semi-solides. Les compositions du type suspension sont caractérisées par le fait que l'agent actif est en suspension dans la matrice, de préférence sous la forme d'une « pommade hydrophobe ».

Tel qu'utilisé ici, le terme « sujet » se réfère à un animal. Typiquement, l'animal est un mammifère. Un sujet se réfère également par exemple, aux primates (par exemple, aux êtres humains, hommes ou femmes), aux vaches, aux moutons, aux chèvres, aux chevaux, aux chiens, aux chats, aux lapins, aux rats, aux souris, aux poissons, aux

oiseaux et similaires. Dans certains modes de réalisation, le sujet est un primate. Dans encore d'autres modes de réalisation, le sujet est un être humain.

5 Tel qu'utilisé ici, le terme « inhiber », « inhibition » ou « inhibant » se réfère à la réduction ou à la suppression d'un état, symptôme ou trouble donné ou maladie donnée, ou à une diminution significative de l'activité de ligne de base d'une activité ou d'un
10 processus biologique.

 Tel qu'utilisé ici, le terme « traiter », « traitant » ou « traitement » de toute maladie ou de tout trouble se réfère dans un mode de réalisation, à
15 l'amélioration de la maladie ou du trouble (à savoir, le ralentissement ou l'arrêt ou la réduction du développement de la maladie ou d'au moins l'un des symptômes cliniques de celle-ci). Dans un autre mode de réalisation, « traiter », « traitant » ou « traitement » se réfère au soulagement ou
20 à l'amélioration d'au moins un paramètre physique comprenant ceux qui peuvent ne pas être discernables par le patient. Dans encore un autre mode de réalisation, « traiter », « traitant » ou « traitement » se réfère à la modulation de la maladie ou du trouble, soit physiquement,
25 (par exemple, stabilisation d'un symptôme discernable), soit physiologiquement, (par exemple, stabilisation d'un paramètre physique), ou les deux. Dans encore un autre mode de réalisation, « traiter », « traitant » ou « traitement » se réfère à la prévention ou au retard de la
30 survenue ou du développement ou de la progression de la maladie ou du trouble.

Tel qu'utilisé ici, un sujet « nécessite » un traitement si un tel sujet bénéficierait biologiquement, médicalement ou en qualité de vie d'un tel traitement.

5 Tel qu'utilisé ici, le terme « un », « une », « le », « la » et les termes similaires utilisés dans le contexte de la présente invention (notamment dans le contexte des revendications) doivent être interprétés comme couvrant à la fois le singulier et le pluriel sauf
10 indication contraire ici ou nette contradiction par le contexte.

Tout au long de cette description et dans les revendications qui suivent, sauf si le contexte le
15 nécessite autrement, le mot « comprendre » ou des variations telles que « comprend » ou « comprenant » ainsi que le mot « contenir », ou des variations telles que « contient » ou « contenant », seront entendus comme impliquant l'inclusion d'un entier ou étape ou groupe
20 d'entiers ou étapes énoncé mais non l'exclusion de tout autre entier ou étape ou groupe d'entiers ou d'étapes.

Il est encore entendu que les divers modes de réalisation, préférences et plages de cette invention, tels
25 que fournis/divulgués dans la description et les revendications, peuvent être combinés avec d'autres caractéristiques spécifiées pour fournir d'autres modes de réalisation.

30 Dans un premier aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique topique, comprenant un depsipeptide cyclique de formule (II), une matrice hydrophobe et un agent modifiant la consistance. Cette

composition est typiquement une composition de type suspension.

L'agent actif a une tendance de se dégrader dans un environnement hydrophile tel que l'eau et les solvants/co-solvants organiques polaires et est sujet à une hydrolyse en présence d'eau.

Il a été découvert que des compositions pharmaceutiques topiques comprenant un depsipeptide cyclique de formule (II), une matrice hydrophobe et un agent modifiant la consistance, permettent à l'agent actif d'être formulé en compositions stables et permettent un profil de pénétration et perméation approprié, notamment en vue du fait que l'agent actif est en suspension dans la matrice et que de ce fait seule une petite fraction de molécules est dissoute et disponible pour une pénétration. Par l'utilisation d'un agent modifiant la consistance, il est possible d'augmenter le taux de l'agent actif jusqu'à un taux pharmaceutiquement avantageux dans la peau sans irritation de la peau. Cependant, la perméation de l'agent actif à travers la peau était très faible, conduisant à une exposition systémique nulle ou à une exposition systémique très faible, rendant ainsi minimal le risque d'effets secondaires. De plus, ces compositions présentent une bonne stabilité physique et chimique. Cet aspect de l'invention sera expliqué plus en détail ci-après :

L'agent actif peut être obtenu conformément à des procédés décrits dans WO2009024527. Sont particulièrement appropriés pour les compositions de l'invention, des agents actifs de l'invention sous forme micronisée ($x_{90} < 20$ micromètres). La quantité d'agent actif dans la

composition de l'invention peut varier sur une large plage. Celui-ci est typiquement fourni dans une quantité efficace. Une quantité efficace se réfère à une quantité de l'agent actif qui, lorsqu'elle est administrée à un mammifère (de
5 préférence un être humain), est suffisante pour effectuer un traitement tel que défini ci-après. Des quantités appropriées pour le principe actif peuvent être déterminées par l'homme du métier dans des expériences de routine ; typiquement elles se situent dans la plage entre 0,1-5 % en
10 poids, de préférence 0,5-2,0 % en poids, tel que 0,5, 0,8 ou 1,0 % en poids.

Matrice hydrophobe : conformément à cet aspect de l'invention, la matrice contient des paraffines (dures,
15 liquides, liquides légers), des huiles végétales, des graisses animales, des glycérides synthétiques, des cires, des perfluorocarbures, des semiperfluorocarbures et/ou des polysiloxanes liquides. Typiquement, la matrice hydrophobe peut absorber seulement de petites quantités d'eau. De
20 préférence, la matrice hydrophobe contient un ou plusieurs types d'hydrocarbures, de préférence au moins deux types d'hydrocarbures. Il a été découvert qu'une telle matrice disperse une quantité élevée d'agent actif et produit une composition stable. Les hydrocarbures appropriés sont
25 connus dans le domaine et peuvent être choisis par l'homme du métier de façon à être compatibles avec la composition pharmaceutique finale. Des hydrocarbures appropriés comprennent les hydrocarbures solides et liquides qui peuvent être linéaires et/ou ramifiés. De tels
30 hydrocarbures sont des excipients connus pour les compositions pharmaceutiques et sont disponibles dans le commerce (par exemple sous la forme de mélanges de composants individuels). Les hydrocarbures appropriés

comprennent une « huile minérale », un « pétrolatum », une « cire microcristalline ». Une matrice hydrophobe appropriée peut contenir jusqu'à 66 % en poids d'huile minérale, de préférence 20-40 % en poids d'huile minérale.

5 Une matrice hydrophobe appropriée peut contenir jusqu'à 98 % en poids de pétrolatum, de préférence 40-60 % en poids de pétrolatum. Une matrice hydrophobe appropriée peut contenir jusqu'à 25 % en poids de cire microcristalline, de préférence 5-20 % en poids de cire microcristalline.

10 matrice hydrophobe appropriée peut contenir de l'huile minérale et du pétrolatum dans un rapport entre 1:1 et 1:3, de préférence 1:1,5 et 1:2,0. De plus, une matrice hydrophobe appropriée peut contenir de l'huile minérale et de la cire microcristalline dans un rapport entre 1:0,2 et

15 1:1,1, de préférence entre 1:0,33 et 1:0,66.

Agent modifiant la consistance : tels qu'utilisés dans le contexte de cette invention, les agents qui modifient la consistance, également appelés agents

20 améliorant la consistance, sont connus dans le domaine. Des composés appropriés peuvent être choisis par l'homme du métier pour être compatibles avec la composition pharmaceutique finale. Il est entendu qu'un ou plusieurs de ces agents peuvent être utilisés. Sont particulièrement

25 appropriés les agents modifiant la consistance choisis dans le groupe consistant en acides gras saturés et esters d'acides gras insaturés. On préfère les acides gras et esters d'acides gras en C6-C30 saturés ; sont particulièrement préférés les acides gras et esters

30 d'acides gras en C10-C20. De plus, les acides gras linéaires et esters d'acides gras linéaires sont préférés. Pour les esters, les groupes alkyle en C1-C4 sont préférés. Parmi ces agents modifiant la consistance, le myristate

d'isopropyle est particulièrement approprié. La quantité d'agent modifiant la consistance dans la composition de l'invention peut varier sur une large plage ; l'agent modifiant la consistance est typiquement fourni dans une
5 quantité efficace. Des quantités appropriées d'agent modifiant la consistance peuvent être déterminées par l'homme du métier dans des expériences de routine ; typiquement elles sont entre 2,5-20 % en poids, de préférence entre 2,5-10 % en poids de la composition
10 totale.

Dans un mode de réalisation, l'invention concerne une composition selon cet aspect de l'invention qui ne contient pas d'autres excipients. Ainsi, la composition de
15 l'invention contient seulement (à savoir consiste en ou consiste essentiellement en) l'agent actif, un ou plusieurs hydrocarbures et un agent modifiant la consistance. De telles compositions sont considérées avantageuses, par exemple, pour une fabrication simple et/ou pour des
20 populations de patients ayant un potentiel d'irritation de la peau /allergique accru envers d'autres excipients.

Dans un autre mode de réalisation, l'invention concerne une composition selon cet aspect de l'invention
25 qui contient un ou plusieurs excipients supplémentaires. De tels excipients sont connus dans le domaine et peuvent être facilement identifiés par l'homme du métier. Des excipients appropriés peuvent être choisis dans le groupe consistant en anti-oxydants, agents gélifiants, agents
30 d'ajustement/tampons de pH, agents favorisant la pénétration, conservateurs, (co-)solvants et stabilisants. De tels excipients sont connus dans le domaine, disponibles dans le commerce, et peuvent être identifiés dans les

recueils standards, tels que le Handbook of Pharmaceutical Excipients par R.C. Rowe et al. De telles compositions sont avantageuses pour s'adapter de façon spécifique aux besoins des fabricants ou des patients et améliorent ainsi les propriétés du produit (comme la durée de conservation ou l'observance par le patient). D'autres excipients appropriés sont expliqués ci-après :

Les anti-oxydants sont connus dans le domaine et peuvent être choisis par l'homme du métier pour être compatibles avec la composition pharmaceutique finale. Il est entendu qu'un ou plusieurs anti-oxydants peuvent être utilisés. Il a été découvert que l'anti-oxydant stabilise l'agent de l'invention. De préférence, l'anti-oxydant est choisi dans le groupe consistant en les dérivés de phénol (par exemple l'hydroxytoluène butylé (BHT), l'hydroxyanisole butylé (BHA)) ; les dérivés de l'acide ascorbique (par exemple l'acide ascorbique, le palmitate d'ascorbyle), les dérivés du tocophérol (par exemple la Vitamine E, la Vitamine E TPGS), les dérivés de bisulfite (bisulfite de Na, méta-bisulfite de Na) et la thio urée. De façon davantage préférée, l'anti-oxydant est choisi dans le groupe consistant en l'hydroxytoluène butylé (BHT), l'hydroxyanisole butylé (BHA), l'alpha tocophérol, l'acide ascorbique ou un mélange de ceux-ci. De façon particulièrement préférée, l'anti-oxydant est le BHT. Une composition appropriée peut contenir jusqu'à 2 % en poids d'anti-oxydant, de préférence 0,005-0,5 % en poids.

Les agents gélifiants sont connus dans le domaine et peuvent être choisis par l'homme du métier pour être compatibles avec la composition pharmaceutique finale. Il est entendu qu'un ou plusieurs agents gélifiants peuvent

être utilisés. Les agents gélifiants sont compris dans les compositions de cette invention pour ajuster la viscosité. Les agents gélifiants qui sont appropriés pour des formulations lipophiles, sont par exemple l'aerosil, le polyéthylène et le savon d'aluminium. Une composition appropriée peut contenir jusqu'à 10 % en poids d'agent gélifiant, de préférence 0,02 à 2 % en poids.

Les agents pour ajuster le pH ou pour fournir un tampon de pH sont connus dans le domaine. Des tampons appropriés peuvent être choisis par l'homme du métier pour être compatibles avec la composition pharmaceutique finale. Il est entendu qu'un ou plusieurs de ces tampons peuvent être utilisés. Une composition appropriée peut contenir de tels tampons pour ajuster le pH de la composition de l'invention dans la plage de 4-8, de préférence 5-7, tel que 6,5.

Les agents favorisant la pénétration sont connus dans le domaine et peuvent être choisis par l'homme du métier de façon à être compatibles avec la composition pharmaceutique finale. Il est entendu qu'un ou plusieurs agents favorisant la pénétration peuvent être utilisés. Telle qu'elle est utilisée ici, l'expression « agent favorisant la pénétration » se réfère à une substance qui favorise, à savoir améliore, la pénétration de l'agent actif lorsqu'il est administré par voie topique, (de façon épicutanée), à la peau ou aux muqueuses, par exemple à la peau. Une large gamme d'agents favorisant la pénétration peut être utilisée. Sont appropriés les agents favorisant la pénétration qui peuvent, par exemple, être choisis dans le groupe consistant en :

- les alcools, tels que l'éthanol, le 2-propanol, le propylène glycol, l'alcool oléylique, l'alcool linolénylique ;
- les esters d'acides gras, tels que l'acétate de butyle, le mono lauréate de glycérol, l'oléate de diéthylène glycol ;
- les acides gras, tels que l'acide oléique ;
- les saponines ;
- les amines, telles que l'urée, le N,N-diéthyl-m-toluamide ;
- les tensio-actifs, tels que Brij 36T, Pluronic® F68 ;
- d'autres tels que les terpènes, le diméthyl sulfoxyde, les 1,3-dioxacycloalcanes (SEPA), l'azone, l'éther monoéthylique du diéthylène glycol, le diméthylisopropyladipate, le diméthyl-isosorbide.

La quantité d'agent favorisant la pénétration dans la composition de l'invention peut varier sur une large plage ; l'agent favorisant la pénétration est typiquement fourni dans une quantité efficace. Une pénétration supérieure peut également conduire à une perméation accrue, par exemple une perméation accrue à travers la peau. De préférence, l'administration de l'agent actif à la circulation systémique n'est pas ou n'est pas significativement augmentée (perméation nulle ou non significative). Les quantités appropriées d'agent favorisant la pénétration peuvent être déterminées par l'homme du métier dans des expériences de routine ; typiquement elles se situent entre 2,5 - 20 % en poids, de préférence 2,5 - 10 % en poids de la composition totale.

Les conservateurs sont connus dans le domaine et peuvent être choisis par l'homme du métier de façon à être compatibles avec la composition pharmaceutique finale. Il est entendu qu'un ou plusieurs conservateurs peuvent être
5 utilisés. Les conservateurs sont compris dans les compositions pharmaceutiques de cette invention pour augmenter la durée de conservation. De préférence, les conservateurs sont choisis dans le groupe des alcools (par exemple l'alcool benzylique), des phénols et des
10 parahydroxybenzoates. De façon davantage préférée, les conservateurs sont choisis parmi les parahydroxybenzoates (parabens), les alcools, les biguanides, les sels mercuriques, l'imidurée. Une composition appropriée peut contenir jusqu'à 5 % en poids, de préférence 0,01 à 3 % en
15 poids.

Les co-solvants et solvants sont connus dans le domaine et peuvent être choisis par l'homme du métier pour être compatibles avec la composition pharmaceutique
20 finale ; un co-solvant désigne un excipient qui dissout l'agent de l'invention (partiellement ou totalement) et a une miscibilité élevée avec l'eau. Un solvant est un excipient qui dissout l'agent de l'invention mais a une faible miscibilité avec l'eau. Ainsi, en fonction du type
25 de composition et des autres excipients présents, un composé spécifique peut servir de solvant ou de co-solvant. Il est entendu qu'un ou plusieurs co-solvants/solvants peuvent être utilisés.

30 Les agents actifs peuvent être préparés comme décrit dans la demande de brevet internationale WO2009024527. Les agents actifs peuvent comprendre d'autres solvants, par exemple des solvants qui peuvent

avoir été utilisés pour la purification ou, comme mentionné dans ce document, sous la forme de sels.

Conformément à la présente invention, l'agent
5 actif peut être présent dans une quantité en poids allant de jusqu'à environ 20 % en poids de la composition de l'invention, par exemple d'environ 0,05 % en poids. L'agent actif est, de préférence, présent dans une quantité de 0,5 à 5 % en poids de la composition, de façon davantage
10 préférée dans une quantité de 0,2 à 1 % en poids de la composition.

L'invention concerne dans un second aspect un procédé de fabrication des compositions telles que décrites
15 ici, comprenant l'étape de combinaison des excipients tels que décrits ici pour obtenir une matrice hydrophobe, combinant la matrice ainsi obtenue avec l'agent actif.

Une composition selon cette invention peut être
20 préparée par des procédés qui sont connus en soi, mais non encore appliqués pour les présentes compositions où ils forment ainsi de nouveaux procédés. En général, la fabrication d'une composition pharmaceutique utilise des procédés pharmaceutiques standards comprenant l'étape de
25 combinaison de l'agent actif avec une matrice, par exemple par mélange, dissolution et/ou lyophilisation. De telles étapes peuvent également comprendre le chauffage ou le refroidissement des matières utilisées. Comme cela est souligné au-dessus, l'agent actif est disponible
30 conformément à des procédés connus ; les composants individuels de la matrice sont soit connus en soi soit disponibles selon des procédés connus.

Dans un mode de réalisation, l'invention concerne un procédé de fabrication d'une composition telle que décrite dans le premier aspect de l'invention (à savoir une composition du type suspension), comprenant les étapes
5 consistant à :

- combiner tous les excipients à une température entre 30 - 95 °C pour obtenir une masse fondue ;
- ajouter l'agent actif, de préférence à une température entre 30 - 95 °C, pour obtenir une suspension ;
- 10 ▪ homogénéiser la composition obtenue ;
- facultativement refroidir la composition obtenue.

L'invention est illustrée par les Exemples suivants.

15

Abréviations :

°C	degré(s) Celsius
tpm	tours par minute
% pd ou % en poids	pour cent en poids
20 MBq	méga Becquerel
HR	humidité relative

EXEMPLES

25 **1. Compositions pharmaceutiques**

Une pommade, de type suspension, a été préparée par la combinaison des excipients tels qu'indiqués ci-après avec le composé de formule II. De façon spécifique, tous
30 les composants tels qu'indiqués ci-après, excepté pour le composé de formule II, ont été combinés et chauffés jusqu'à 80 °C avec agitation pour obtenir une masse fondue. Le composé de formule II a été ajouté à cette température et

le mélange résultant a été agité jusqu'à ce qu'un mouillage complet du composé de formule (II) ait été obtenu. La suspension a ensuite été homogénéisée à l'aide d'un ultra turrax à 24 000 tpm pendant 5 min à 80 °C. La composition
5 obtenue a été lentement refroidie jusqu'à 25 °C pour obtenir une composition du type suspension.

	pommade Var A [%]	pommade Var B [%]	pommade Var C [%]	pommade Var D [%]
Composé de formule (II)	0,5	1,0	0,2	0,1
vaseline blanche (pétrolatum)	54	53,5	54,3	54,4
paraffine liquide (huile minérale)	30	30	30	30
cire microcristalline (hydrocarbures)	12,5	12,5	12,5	12,5
myristate d'isopropyle	3,0	3,0	3,0	3,0

2. Tests de stabilité

10

2a) Stabilité chimique

Les compositions pharmaceutiques, telles que préparées ci-dessus, ont été testées pour la stabilité
15 chimique. Au bout de 5 mois de stockage à 5 °C, à la température ambiante et 40 °C, moins de 0,1 % de dégradation du produit est détecté. Au bout de 12 mois de stockage à 5 °C, 25 °C/65 % HR et 30 °C/65 % HR et au bout de 6 mois à 40 °C, moins de 0,1 % de produit de dégradation
20 est détecté. La stabilité chimique des compositions a trouvé être satisfaisante dans des conditions à long terme de 5 °C en l'espace de 12 mois et dans des conditions accélérées de 25 °C/60 % HR en l'espace de 6 mois. La

stabilité chimique des compositions a été trouvée être très bonne.

2b) Stabilité physique

5

Les compositions pharmaceutiques, telles que préparées ci-dessus, ont été testées pour la stabilité physique. Au bout de 5 mois de stockage à 5 °C, à la température ambiante et à 40 °C, une distribution
10 appropriée de la dimension de particule a été trouvée à toutes les conditions de stockage. Au bout de 12 mois de stockage à 5 °C, 25 °C/65 % HR et 30 °C/65 % HR, et au bout de 6 mois à 40 °C, une distribution appropriée de la dimension de particule a été trouvée à toutes les
15 conditions de stockage. La stabilité physique des compositions a été trouvée être satisfaisante aux conditions à long terme de 5 °C en l'espace de 12 mois et aux conditions accélérées de 25 °C/60 % HR en l'espace de 6 mois. La stabilité physique des compositions a été trouvée
20 être très bonne.

2c) Test de cyclage en température

Les compositions pharmaceutiques, Var B et C, ont
25 été testées dans un test de cyclage en température. Les échantillons ont été soumis à un cyclage entre 40 °C et 5 °C dans des intervalles de 24 heures pendant un mois. Après cela, les caractéristiques physiques des échantillons ont été analysées. Il n'a pas été observé de changements
30 de l'aspect visuel et microscopique. Une forte augmentation de la viscosité de la pommade a pu être observée.

0

2d) Test de congélation et de décongélation

Les compositions pharmaceutiques, Var B et C, ont été testées dans un test de congélation et de décongélation. Les échantillons ont été stockés pendant quatre cycles complets de congélation décongélation de -20 °C pendant 6 jours, en faisant suivre par 1 jour à 25 °C/60 % HR. Les échantillons ont été pris au bout de 28 jours et les caractéristiques physiques des échantillons ont été analysées. Il n'a pas été observé de changements de l'aspect visuel et microscopique et la viscosité de la pommade n'a pas changé.

2e) Test en utilisation

15

La composition pharmaceutique, Var B, a été testée dans un test en utilisation. L'échantillon a été placé dans des tubes d'aluminium blanc (10 g) ayant un vernis protecteur interne, sans impression, avec membrane, équipés d'une capsule à vis blanche avec une pointe incorporée. Approximativement 0,1 g de la pommade a été retiré du tube de 10 g deux fois par jour (le matin et en fin d'après-midi) pendant 7 et 14 jours de travail. Après chaque retrait de pommade, les tubes ont été étroitement fermés et stockés à 25 °C jusqu'au retrait suivant.

Après une période en utilisation de 7 jours et de 14 jours à 25 °C, l'essai du composé de formule (II) est resté inchangé.

30

3. Dermatite de contact allergique (ACD) chez les porcs domestiques :

A

Pour une sensibilisation, 500 µl de 2,4-dinitrofluorobenzène à 10 % (DNFB, dissous dans le DMSO : acétone : huile d'olive [1:5:3, v/v/v]) ont été appliqués par voie épicutanée en volumes divisés sur des faces latérales internes et sur la base des deux oreilles et sur les deux groins. Une semaine plus tard, des réactions d'hypersensibilité cutanée ont été déclenchées avec 15 µl de DNFB à 1 % à 12-16 sites sur l'arrière dorsolatéral rasé. Les sites de test, de 7 cm² de dimension, ont été disposés de façon craniocaudale sur les deux côtés dorsaux. Des échantillons de cinquante microlitres de formulations ont été appliqués à 2 sites de test chacun sur les côtés droits, 0,5 et 6 heures après le test de provocation au jour 8. Les sites gauches controlatéraux ont été traités de façon similaire par le véhicule (placébo) seul. Les sites de test ont été examinés cliniquement 24 heures après le test de provocation quand l'inflammation a atteint un pic. Les changements ont été notés sur une échelle de 0 à 4 (Tableau 3-1), permettant un score maximal combiné de 12 par site désigné.

Tableau 3-1 Notation de signes cliniques de sites de test affectés par l'ACD

Score	Erythème/Intensité	Erythème/Etendue	Induration
0	absent	absent	absente
1	guère visible	A petites taches	guère palpable
2	moyen	A grandes taches	durcissement moyen
3	prononcé	confluent	durcissement prononcé
4	sévère (ou décoloration livide)	rougeur homogène du site de test	durcissement prononcé et élevé du site de test

Les résultats sont résumés dans le Tableau 3-2.

Tableau 3-2 Inhibition de score d'ACD clinique par les préparations de composé

Préparation	% d'inhibition par comparaison aux témoins traités par le véhicule	Signification statistique
0,5 % de crème + acide linoléique*	22	p < 0,01
0,5 % de crème - acide linoléique**	13	ns
0,5 % de pommade Var A	16	p < 0,05
1,0 % de pommade Var B	38	p < 0,001
1,0 % dans le propylène glycol/éthanol 7/3 (v/v)	33	p < 0,01

* 0,5 % de crème + acide linoléique - composants : composé de formule II : 0,50 %, glycérine anhydre : 64,45 %, Miglyol 812 (triglycéride mikett) : 25,00 %, Sedefos 75 : 9,00 %, butylhydroxytoluène : 0,05 %, acide linoléique : 1,00 %

** 0,5 % de crème - acide linoléique - composants : composé de formule II : 0,50 %, glycérine anhydre : 65,45 %, Miglyol 812 (triglycéride mikett) : 25,00 %, Sedefos 75 : 9,00 %, butylhydroxytoluène : 0,05 %

4. Etude de pénétration/perméabilité à travers la peau *in vivo* de la formulation de type suspension chez les porcs

20

De façon à déterminer le flux (pénétration) du composé appliqué par voie épicutanée dans le derme dans des conditions *in vivo*, des surfaces de 4 cm² de dimension sur l'arrière dorsolatéral de porcs ont été traitées par les

formulations de composé 8, 4, 2 et 1 heure avant la dissection. L'épiderme a été retiré de la peau excisée après une séparation par la chaleur, et des échantillons à l'emporte-pièce de 6 mm de feuilles de derme de 1 mm d'épaisseur provenant de la peau désépidermée ont été analysés pour les concentrations de composé. Ce mode opératoire a permis des déterminations fiables de taux de médicament dans le derme sans le risque de contamination des analytes par un médicament non absorbé résiduel présent sur la surface de peau traitée ou piégé dans le stratum corneum superficiel.

Les taux de médicament obtenus dans le derme sont énumérés dans le Tableau 4-1.

15

Tableau 4-1 Taux de médicament dans le derme de porc après une application topique *in vivo*

Temps [heure]	pommade Var B (1,0 %)		pommade Var A (0,5 %)	
	Conc. moyenne (µg/g)	SEM (n)	Conc. moyenne (µg/g)	SEM (n)
1	0,399	0,102 (8)	0,077	0,025
2	0,496	0,209 (8)	0,216	0,069
4	0,199	0,049 (8)	0,284	0,126
8	0,426	0,177 (8)	0,281	0,062

Les concentrations atteintes dans la peau après l'application de pommade à 1 % et à 0,5 % en l'espace de 1 - 8 heures étaient comparables aux taux atteints dans l'essai de pénétration à travers la peau *in vitro* dans la peau totale après 48 heures (voir ci-après).

25

Pénétration dans le stratum corneum de peau de porc *in vivo*

Les cuisses latérales de porcs domestiques ont été traitées par voie topique avec de la pommade Var B (1,0 %) 2 heures et controlatéralement 0,5 heure avant la dissection des échantillons de peau traités. L'excès de matière appliquée a été enlevé par essuyage avec une serviette en papier. Des bandes adhésives D squame® (2,2 cm de diamètre, CuDerm) ont été utilisées pour retirer en série 40 couches de stratum corneum à l'aide d'un piston commandé par pression d'air pour obtenir une pression uniforme. Les taux de composé ont été analysés et normalisés à la surface de peau soumise au retrait.

Les taux de composé dans le stratum corneum (somme de 40 extraits retirés par bande adhésive) se sont élevés à un total de 3,6 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ et 7,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, respectivement 0,5 et 2 heures après l'application de la pommade Var B (1,0 %).

5. Perméation/pénétration dans la peau *in vitro* dans de la peau de cadavre abdominale humaine

Préparation de peau

De la peau de cadavre abdominale humaine congelée a été obtenue auprès de la West Hungarian Regional Tissue Bank, Győr, Hongrie (lot No. 090620-9 (= lot 1) et 090609-8 (= lot 2), à partir de donneuses respectivement de 69 et 61 ans. Avant le début de l'expérience, la peau a été conservée à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ pendant approximativement 4 mois. Les échantillons de peau décongelés ont été dermatomisés à une épaisseur de 500 μm avec un dermatome Aesculap (Aesculap AG, Tuttlingen, Allemagne), coupés pour s'adapter dans la zone de diffusion et assemblés entre les chambres donneuse

et réceptrice des cellules de Franz de diffusion (Franz 1975).

Détermination de l'intégrité de la peau

5

L'intégrité de la peau a été déterminée par l'évaluation de la perméation d'eau tritiée ($^3\text{H}_2\text{O}$) à travers la peau ; 400 μL de $^3\text{H}_2\text{O}$ (0,1 MBq/mL) ont été appliqués à la surface de la peau. Après 30 min de temps d'équilibre, le $^3\text{H}_2\text{O}$ a été retiré de la peau avec des cotons-tiges ; 2 mL de la phase réceptrice (composition du fluide récepteur décrite ci-après) ont été échantillonnés de façon à mesurer la fraction de $^3\text{H}_2\text{O}$ qui a subi une perméation à travers la peau. La radioactivité de la phase réceptrice a été mesurée par comptage par scintillation liquide dans des systèmes de scintillation liquide 2500 TR (Packard Instr. Co., Meriden, CT, USA). Pour la correction d'extinction, une méthode standard externe a été utilisée. Les courbes de correction d'extinction ont été établies au moyen d'étalons scellés (Packard Instr.)

Détermination de la perméation de peau *in vitro* à travers la peau et pénétration dans la peau

25

La peau a été utilisée comme membrane séparant les chambres donneuse et réceptrice des cellules de Franz statiques manuelles (volume d'approximativement 7,3 mL, 16 mm de diamètre interne). La chambre réceptrice a été remplie par le fluide récepteur (solution aqueuse à 0,5 % de Brij 78 [Volpo20]) pour simuler les conditions physiologiques humaines et le retrait systémique du médicament à partir de la peau. Le fluide récepteur contenait de plus 100 U/mL d'un mélange

pénicilline/streptomycine à 1 % pour prévenir une contamination microbiologique.

Les surfaces de peau effectives pour la diffusion et les volumes de compartiment récepteur étaient dans la plage de respectivement 1,78 à 2,14 cm² (moyenne 2,01 cm²) et 6,98 à 7,54 mL. La température des cellules a été maintenue constante à l'aide d'un bain d'eau circulant à 34 ±1 °C. Des barreaux agitateurs aimantés ont été utilisés de façon constante pendant la totalité de l'expérience pour assurer une uniformité de récepteur.

Collecte et manipulation des échantillons

Les formulations a-c (Tableau 5) dans des quantités de 243-305 mg et 0,300 mL de formulation α ont été appliquées sous la forme d'une dose unitaire sur les échantillons de peau montés sur les cellules de Franz de diffusion (correspondant à un temps d'échantillonnage = 0 h, 3-4 cellules par formulation). Les formulations ont été laissées sur la peau pendant 48 h. Pour éviter une évaporation et une siccité des formulations, les compartiments donneurs de cellules de Franz ont été semi-occlus avec du parafilm (Parafilm® M) contenant des trous. Pour la détermination de l'agent actif qui a subi une perméation à travers la peau, des parties aliquotes de 200 µL du fluide récepteur ont été collectées à partir du compartiment récepteur à 4, 7, 20, 25,5, 28, 31, 44 et 48 heures après application. Le volume prélevé du compartiment de récepteur a été remplacé à chaque fois par le même volume de fluide récepteur frais de façon à maintenir le volume total du fluide récepteur constant pendant toute la période de l'essai.

A la fin de la période de traitement (48 h après l'application), la formulation résiduelle sur la surface de chaque échantillon de peau a été soigneusement retirée avec un applicateur de type coton-tige, et la surface d'application a été lavée avec un coton contenant de l'eau et rincée doucement avec de nouveaux applicateurs de coton. Le mode opératoire a été répété trois fois. Le stratum corneum a ensuite été séparé de la peau par 21 bandes de ruban adhésif à l'aide d'un ruban adhésif du commerce (Scotch® 550, 3M). La première bande a été mise au rebut de façon à éviter une contamination potentielle par la formulation et les 20 bandes restantes ont été placées dans des flacons (bandes n° 2-6, 7-11, 12-16, 17-21 placées ensemble). Des biopsies de la surface traitée de la peau soumise au retrait ont été prélevées avec un emporte-pièce de 1,2 cm de diamètre et pesées. Les fluides récepteurs, les bandes de ruban adhésif et les échantillons de peaux soumises au retrait ont été congelés et conservés à -20 °C jusqu'à l'analyse. La concentration du depsipeptide cyclique de formule (II) dans les échantillons a été déterminée par une analyse LC-MS/MS validée ; la limite inférieure de quantification était 0,5 ng/mL (fluide récepteur et bandes) ou 5 ng/g (échantillons de peau).

Tableau 5 Résultats (moyenne \pm écart-type [plage], n = 1-4)

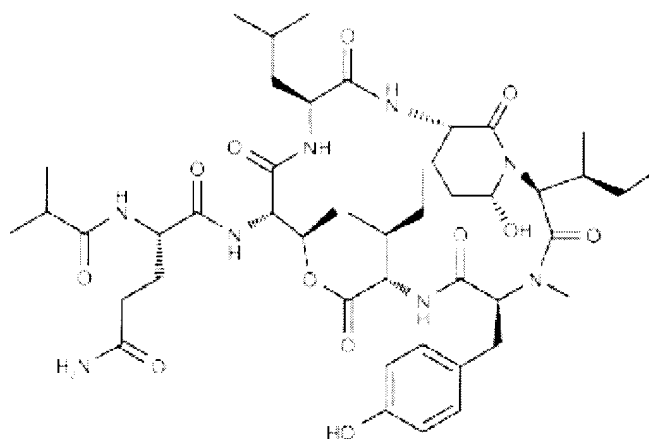
Formulation/ depsipeptide cyclique de formula (II)	pommade Var D (0,1 %)	pommade Var A (0,5 %)	pommade VarB (1,0 %)	1 % dans le propylène glycol/éthanol 7/3 (v/v)
Concentration dans le stratum corneum : 2-21 bandes (ng/cm ²)	3270 [2730-3810]	5330 \pm 3730 [2090-10600]	4920 \pm 3180 [1250-6680]	50,3 \pm 62,1 [0,00-120]
Concentration dans la peau au bout de 48 h (ng/cm ²)	2,17 \pm 3,68 [0,187-7,69] 0,330 \pm 0,013 ^a	11,4 \pm 15,1 [1,02-33,7] 3,90 \pm 0,259 ^a	20,8 \pm 32,4 [0,479-68,5] 4,91 \pm 0,749 ^a	185 \pm 196 [1,32-391]
Concentration dans la peau au bout de 48 h (ng/g)	48,1 \pm 83,3 [5,08 -173] 6,40 \pm 0,144 ^a	204 \pm 300 [16,9-652] 54,7 \pm 3,36 ^a	370 \pm 606 [9.63 -1270] 70,1 \pm 10,3 ^a	3520 \pm 3620 [39,4-7260]
Flux [plage] (ng/cm ² /h)	0,825 \pm 1,65 [0,00-3,30] 0,00 \pm 0,00 ^a	0,970 \pm 1,94 [0,00-3,88] 0,00 \pm 0,00 ^a	4,63 \pm 9,26 [0,00-18,5] 0,00 \pm 0,00 ^a	25,0 \pm 26,0 [0,00-51,8]
Temps de retard (h)	0,422 NC ^a	15,4 NC ^a	13,2 NC ^a	17,9

^a valeur la plus élevée (valeur aberrante) exclue, écart-type calculé pour n > 2

REVENDEICATIONS

1 - Composition pharmaceutique topique comprenant un depsipeptide cyclique de formule (II) :

5



(II).

une matrice hydrophobe et un agent modifiant la consistance.

10 2 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1, sous la forme d'une pommade hydrophobe.

3 - Composition pharmaceutique selon les revendications 1 et 2, dans laquelle la matrice hydrophobe
15 comprend un ou plusieurs composés choisis dans le groupe consistant en paraffines, huiles végétales, graisses animales, glycérides synthétiques, cires, perfluorocarbures, semiperfluorocarbures et polysiloxanes liquides.

20

4 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la matrice hydrophobe comprend au moins deux types d'hydrocarbures choisis parmi une huile minérale, le pétrolatum et une cire
25 microcristalline.

5 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle l'agent modifiant la consistance est le myristate d'isopropyle.

5

6 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant en outre un ou plusieurs excipients choisis dans le groupe consistant en anti-oxydants, agents gélifiants, agents d'ajustement/tampons de pH, agents favorisant la pénétration, conservateurs, (co-)solvants et stabilisants.

10

7 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant en outre un ou plusieurs agents favorisant la pénétration.

15

8 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le depsipeptide cyclique de formule (II) est présent dans une quantité entre 0,1 - 5 % en poids de la composition totale, l'agent modifiant la consistance est présent dans une quantité entre 2,5 - 20 % en poids de la composition totale et la matrice hydrophobe contient jusqu'à 66 % en poids d'huile minérale, jusqu'à 98 % en poids de pétrolatum, jusqu'à 25 % en poids de cire microcristalline.

20

9 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour le traitement de, ou pour l'utilisation dans le traitement de maladies de la peau inflammatoires et/ou hyperprolifératives et pruritiques, telles que l'acné, la dermatite atopique, le psoriasis, le psoriasis pustuleux, la rosacée, les chéloïdes, les cicatrices hypertrophiées, le syndrome de Netherton ou

30

autres dermatoses pruritiques telles que le prurigo nodulaire, la démangeaison non spécifiée des personnes âgées ainsi que d'autres maladies avec un dysfonctionnement de la barrière épithéliale, tel que la peau vieillie.

5

10 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour le traitement de maladies de la peau inflammatoires et/ou hyperprolifératives et pruritiques, telles que la dermatite atopique, le psoriasis, le psoriasis pustuleux, la rosacée, les chéloïdes, les cicatrices hypertrophiées, l'acné, le syndrome de Netherton ou autres dermatoses pruritiques telles que le prurigo nodulaire, la démangeaison non spécifiée des personnes âgées ainsi que d'autres maladies avec un dysfonctionnement de la barrière épithéliale, tel que la peau vieillie.

11 - Utilisation d'une quantité efficace d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour le traitement d'une maladie dermatologique ou d'un état dermatologique.

12 - Utilisation d'une quantité efficace d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour le traitement de maladies de la peau inflammatoires et/ou hyperprolifératives et pruritiques, choisies parmi la dermatite atopique, le psoriasis, le psoriasis pustuleux, la rosacée, les chéloïdes, les cicatrices hypertrophiées, l'acné, le syndrome de Netherton ou autres dermatoses pruritiques comprenant le prurigo nodulaire, la démangeaison non spécifiée des personnes âgées et les maladies avec un dysfonctionnement de la barrière épithéliale comprenant la peau vieillie.