

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
28 juin 2012 (28.06.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/085481 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/06 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) A61P 17/10 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2011/053159

(22) Date de dépôt international :

22 décembre 2011 (22.12.2011)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1061167 23 décembre 2010 (23.12.2010) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **GAL-
DERMA RESEARCH & DEVELOPMENT** [FR/FR];
2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **AT, Emma-
nuelle** [FR/FR]; Résidence la Baie des Combes, 378 che-
min des Combes, F-06600 Antibes (FR).

(74) Mandataire : **ANDRAL, Christophe**; L'oreal, D.I.P.I.,
25-29 Quai Aulagnier, F-92665 Asnieres-sur-Seine Cedex
(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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

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

(54) Title : DERMATOLOGICAL FOAMS OBTAINED FROM A GEL OR SUSPENSION CONTAINING ADAPALENE

(54) Titre : MOUSSES DERMATOLOGIQUES OBTENUES À PARTIR D'UN GEL OU D'UNE SUSPENSION CONTENANT DE L'ADAPALÈNE

(57) Abstract : The present invention relates to intermediate compositions and in particular gels and suspensions for a foam composition comprising adapalene, and also to the dermatological use thereof.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions intermédiaires et en particulier des gels et suspensions pour composition mousse comprenant de l'adapalène; ainsi que leur utilisation dermatologique.



WO 2012/085481 A1

Mousses dermatologiques obtenues à partir d'un gel ou d'une suspension contenant de l'adapalène

La présente invention a trait à des compositions de mousses à base
5 d'adapalène, en particulier à titre de compositions dermatologiques topiques, notamment pour le traitement de dermatoses, telles que l'acné.

Il est connu d'utiliser les rétinoïdes pour le traitement topique de diverses pathologies liées à la peau ou les muqueuses, en particulier l'acné.

10 Cependant, les formes galéniques couramment développées se présentent sous la forme de gels aqueux, d'émulsions (lotions ou crèmes) peu adaptées au traitement de l'acné.

On comprend donc l'intérêt de chercher à obtenir un nouveau traitement efficace sur
15 les affections dermatologiques dans une composition stable offrant une bonne cosméticité, permettant une application unique, ciblée ainsi qu'une utilisation agréable pour le patient.

L'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthanoïque (ci-après adapalène)
20 est un dérivé de l'acide naphthoïque ayant des propriétés de rétinoïde et anti-inflammatoires. Cette molécule a fait l'objet de développement pour le traitement topique de l'acné vulgaire et de dermatoses sensibles aux rétinoïdes.

L'adapalène est commercialisé sous la marque Differin® à une concentration pondérale de 0,1%, sous forme d'une solution dite lotion alcoolique, d'un gel aqueux et
25 d'une crème. Ces compositions sont destinées au traitement de l'acné. La demande de brevet FR2837101 décrit de son côté des compositions d'adapalène à une concentration pondérale de 0,3%, pour le traitement de l'acné.

Un but de la présente invention est donc de fournir de nouvelles compositions mousses particulièrement bien adaptées à l'administration topique,
30 comprenant de l'adapalène sous forme dispersée. Ces compositions mousse sont obtenues à partir de compositions intermédiaires sous forme de gels ou de suspensions et comprenant l'actif.

La formulation sous forme de mousse contenant un rétinoïde est
avantageuse pour les traitements topiques, tels que celui de l'acné, car elle permet
35 une application à la fois agréable pour le patient, aisée, unique et efficace de

l'adapalène au niveau de la peau. De plus, ce type de formulation présente une très bonne cosméticité pour les patients.

La plupart des bases formulaires existantes aujourd'hui permettant d'obtenir
5 une mousse, se présentent sous la forme d'émulsions.

Le brevet WO2007/007198 décrit des compositions de type mousses
obtenues à partir d'émulsions contenant un rétinol. Ces compositions présentent
une part importante de véhicule organique représentant de 2 à 50% en poids total de
la composition. Cette teneur importante de véhicule organique n'est pas adaptée au
10 traitement de l'acné car elle confère un toucher gras.

En effet, les compositions sous forme de mousses existantes dans l'art
antérieur présentent donc les inconvénients suivants :

- La viscosité des formulations n'est pas adaptée à une application
aisée. Ce qui confère une mauvaise efficacité de la formulation.
- 15 - Les mousses sont largement obtenues à partir d'émulsions. Or,
les émulsions sont des compositions riches en phase grasse
incompatibles avec le traitement de l'acné qui nécessite au
contraire des compositions aqueuses, rafraichissantes et non
grasses. Ces compositions laissent subsister un toucher gras sur
20 la peau après application.

Les compositions sous forme de mousses existantes ne présentent donc pas
toutes les propriétés requises pour le traitement de l'acné tel que décrit
précédemment.

Il s'avère donc indispensable de mettre au point une composition
25 dermatologique de type mousse obtenue à partir d'une composition intermédiaire sous
forme d'un gel et/ou d'une suspension pour application topique procurant une très
bonne stabilité, un toucher non gras cosmétiquement acceptable (absence de phase
grasse), un bon maintien de l'actif sous forme dispersée au sein de la formulation, une
viscosité permettant une application aisée sur la peau, ciblée sur les lésions.

30 Les compositions de type mousses obtenues à partir de compositions
intermédiaires de type gel selon l'invention ne contiennent pas de phase grasse et
présentent une viscosité supérieure à 8000cps après préparation à température
ambiante (25°C) mesurée selon les conditions définies à l'exemple 1 de la présente

demande (« Exemple 1 : Caractérisation des formulations intermédiaires de type gel et suspensions »).

Les compositions de type mousses obtenues à partir de compositions intermédiaires de type suspension selon l'invention ne contiennent pas de phase grasse et présentent une viscosité comprise entre 8000cps et 32000cps après
5 préparation à température ambiante (25°C) mesurée selon les conditions définies à l'exemple 1 de la présente demande (« Exemple 1 : Caractérisation des formulations intermédiaires de type gel et suspensions »).

10 Dans la suite de la présente demande, les expressions « composition intermédiaire », « composition de type gel et/ou suspension », « composition sous forme de gel et/ou suspension », « formulation intermédiaire », « formulation de type gel et ou suspension » seront indifféremment utilisées pour désigner la composition intermédiaire gel et/ou suspension conduisant à l'obtention de la composition mousse
15 selon l'invention. Les termes « composition » ou « composition de type mousse » ou « mousse » représentent la composition finale sous forme de mousse.

Dans les compositions intermédiaires selon l'invention, l'actif est présent sous forme dispersée.

20 Par gel, on entend, une préparation semi-solide contenant un agent gélifiant qui fournit de la rigidité à une solution ou à une dispersion colloïdale (Lucinda Buhse et al, « Topical drug classification », International Journal of Pharmaceutics, 2005 (295), 101-112).

Par suspension, on entend, une préparation liquide contenant des particules solides
25 dispersées dans un véhicule liquide compatible pour une application cutanée (CDER Data Standards Manual, version 008, April 14, 1992). Un liquide coule avec peu ou pas de forces externes et montre un comportement newtonien ou pseudoplastique (Lucinda Buhse et al, « Topical drug classification », International Journal of Pharmaceutics, 2005 (295), 101-112).

30

La demanderesse a en particulier réalisé une mousse à partir d'une composition intermédiaire de type gel comprenant :

- de l'adapalène,

- de l'eau,
 - au moins un agent gélifiant et/ou agent gélifiant pH-indépendant,
 - au moins un agent tensioactif,
 - au moins un agent mouillant,
 - 5 - optionnellement, un agent chélatant,
 - optionnellement, au moins un humectant et/ou émollient,
 - optionnellement, un ou plusieurs additifs,
- Ledit Adapalène étant sous forme dispersée dans ladite composition.

10 La demanderesse a aussi réalisé une mousse à partir d'une composition intermédiaire de type suspension comprenant :

- de l'adapalène,
 - de l'eau,
 - au moins un agent gélifiant et/ou agent gélifiant pH-indépendant,
 - 15 - au moins un agent de suspension et/ou viscosant,
 - au moins un agent tensioactif,
 - au moins un agent mouillant,
 - optionnellement, un agent chélatant,
 - optionnellement, au moins un humectant et/ou émollient,
 - 20 - optionnellement, un ou plusieurs additifs,
- Ledit Adapalène étant sous forme dispersée dans ladite composition.

La présente invention comprend de l'adapalène.

25

Dans les gels et suspensions selon l'invention, l'adapalène est utilisé à des concentrations comprises entre 0,001 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition intermédiaire, et de préférence sont comprises entre 0,01 et 5%, plus préférentiellement, entre 0,05% et 0,5% et tout préférentiellement de 0,1% à 0,3% en

30 poids par rapport au poids total de la composition intermédiaire.

De façon avantageuse, la granulométrie de l'adapalène est telle qu'au moins 90% en nombre des particules, et de préférence au moins 90% en nombre des particules, ont un diamètre inférieur à 10 µm et au moins 99% en nombre des particules ont un diamètre inférieur à 50 µm, les tailles des particules étant mesurées de préférence par microscopie optique.

De manière préférée l'adapalène est sous forme dispersée.

Par actif sous forme dispersée selon l'invention, on entend un principe actif sous forme de particules solides, mises en suspension dans un véhicule donné. De telles particules ont de préférence une taille supérieure à 10µm.

Le pouvoir suspensif de l'actif dispersé tel que l'adapalène de nos compositions de type gel et suspension est optimisé grâce à l'addition d'au moins un agent gélifiant et en présence ou non d'au moins un agent de suspension et/ou viscosant.

La phase aqueuse du gel ou de la suspension peut être présente à une teneur comprise entre 40 et 90% en poids par rapport au poids total de la composition intermédiaire, de préférence comprise entre 65% et 85% en poids.

Le ou les agents gélifiants et ou agents gélifiants pH-indépendants présents dans le gel ou la suspension ont pour rôle d'augmenter la viscosité de la phase aqueuse. Ceci permet notamment d'améliorer la stabilisation de cette phase et son caractère liant, ce qui conduit à la fois à une bonne homogénéité de la répartition de l'actif dans la composition intermédiaire et à l'obtention de mousses ayant la texture et la stabilité recherchées. A titre d'exemple non limitatif, le ou les agents gélifiants et/ou agents gélifiants pH-indépendants peuvent notamment être choisis parmi :

- Les carbomères dits non sensibles aux électrolytes vendus à titre d'exemple non limitatif sous le nom de Carbopol Ultrez-20®, Carbopol 1382® ou de Carbopol ETD 2020® vendus par la société Noveon, l'acrylates/C10-30 alkyl crosspolymer vendu sous le nom de Pemulen TR-1® ou Pemulen TR-2® par la société Noveon ;
- Les polysaccharides avec à titre d'exemple non limitatif la gomme xanthane vendue sous le nom de Xantural 180® par la société Kelco ou Satiexane

- UCX911® par la société Cargill, la gomme de guar vendue sous le nom de N-Hance® par la société IMCD, la gomme de caroube vendue sous le nom de Viscogum® par la société Cargill, la gomme adragante, les extraits de pépins de coing ; les alginates tels que l'alginate de sodium vendus sous le nom de Satialgine® par la société Cargill ;
- 5
- Les amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace® ou bien leurs mélanges ;
 - Les celluloses et ses dérivés avec à titre d'exemple l'hydroxyéthylcellulose vendue sous le nom de Natrosol 250HHX® par la société IMCD, la
 - 10 méthylcellulose vendue sous le nom de Benecel® par la société IMCD, la carboxyméthylcellulose vendue sous le nom de Blanose 7H4F® par la société IMCD, l'hydroxypropylméthylcellulose vendue sous le nom de Methocel E4M® par la société Dow Chemicals, l'hydroxypropylcellulose vendue sous le nom de Klucel HF® par la société IMCD,
 - 15 - L'alcool polyvinylique avec à titre d'exemple l'alcool polyvinylique 40-88® vendu par la société Merck ;
 - La famille des polyquaterniums avec à titre d'exemple le Polyquaternium 10® vendu sous le nom de Celquat SC-240C® par la société National Starch ;
 - Les polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-
 - 20 150/decyl/SMDI copolymer vendu sous le nom de Aculyn 44® (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylque et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%)) ;
 - 25 - Les polyacrylamides tels que le mélange Acrylamide/Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom de Sepineo P600® (ou Simulgel 600PHA®) par la société Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305® par la société Seppic, le
 - 30 mélange hydroxyethylacrylate/sodium acryloyldiméthyl Taurate Copolymer vendu sous le nom de Sepinov EMT 10® par la société Seppic; et
 - Les mélanges de ces composés.

Le gélifiant et/ou gélifiant pH-indépendant tel que décrit ci-dessus peut-être utilisé aux

35 concentrations préférentielles allant de 0,1% à 10% en poids par rapport au poids total de la composition intermédiaire et, plus préférentiellement, allant de 0,2 à 5%.

A titre d'agent gélifiant préféré, on peut citer les polysaccharides tel que la gomme xanthane (Xantural 180®) et la gomme guar (N-Hance®), les celluloses tel que l'hydroxyethylcellulose (Natrosol 250HHX®), les polyacrylamides tel que le mélange
5 Acrylamide/Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 (Sepineo P600® (ou Simulgel 600PHA®)) et le mélange hydroxyethylacrylate/sodium acryloyldimethyl Taurate Copolymer (Sepinov EMT 10®).

Le ou les agents de suspension présents dans la suspension ont pour rôle de
10 maintenir en suspension l'actif présent dans les compositions intermédiaires sans toutefois augmenter la viscosité. A titre d'exemple, on peut citer :

- la famille des celluloses avec entre autre la microcrystalline cellulose et carboxymethyl cellulose de sodium vendu sous le nom d'Avicel CL-611® par la société FMC Biopolymer,
- 15 - la famille des silices avec entre autre l'Aerosil 200® Pharma et l'Aerosil R972® vendu par la société Evonik ;
- la famille des polysaccharides avec entre autre le sclerotium rolfsii vendu sous le nom d'Amigel® par la société Alban Muller, l'association gomme xanthane-gomme caroube vendu sous le nom de XPV-SG 600® par la société Cargill;
- 20 - la famille des carraghénanes en particulier réparties sous quatre grandes familles : κ , λ , β , ω tel que les Viscarin® (à titre d'exemple non limitatif le Viscarin GP-379NF® et le Viscarin GP-209NF®) et les Gelcarin® (à titre d'exemple non limitatif le Gelcarin GP-379NF®) commercialisés par la société IMCD ;
- 25 - la famille des argiles avec entre autre l'aluminium magnesium silicate tel que le Veegum K® vendu par la société Lavollée Chimie ou les bentones tel que le Veegum HS® vendu par la société Lavollée Chimie ;
- la famille des sels avec entre autre le chlorure de sodium® vendu par la société Merck ;
- 30 - et leurs mélanges.

L'agent de suspension et/ou viscosant tel que décrit ci-dessus peut-être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,1% à 10% en poids par rapport au poids total de la composition intermédiaire et, plus préférentiellement, allant de 0,2 à 5%.

A titre d'agent de suspension et/ou viscosant préféré, on peut citer la microcristalline cellulose et carboxyméthyl cellulose de sodium vendue sous le nom d'Avicel CL-611®, les carraghénanes avec à titre d'exemple le Viscarin GP-209NF®, les argiles avec à titre d'exemple le Veegum HS®, les polysaccharides avec à titre d'exemple l'Amigel®.

5

Les gels et suspensions de la présente invention contiennent des tensioactifs, molécules amphiphiles, qui vont permettre de former la mousse et de la stabiliser (A.Arzhavitina, « Foams for pharmaceutical and cosmetics application », International Journal of Pharmaceutics, 394 (2010), 1-17).

10

En effet, les tensioactifs sont des composés amphiphiles qui possèdent une partie hydrophobe ayant une affinité pour l'huile et une partie hydrophile ayant une affinité pour l'eau créant ainsi un lien entre les deux phases. La polarité du tensioactif est définie par la HLB (Balance Hydrophile/Lipophile).

15

Une HLB élevée indique que la fraction hydrophile est prédominante, et, à l'inverse, une faible HLB indique que la partie lipophile est prédominante. Par exemple, des valeurs de HLB supérieures à environ 10 correspondent à des tensioactifs hydrophiles.

20

Les tensioactifs peuvent être classés, selon leur structure, sous les termes génériques "ioniques" (anioniques, cationiques, amphotères) ou "non ioniques". Les tensioactifs non ioniques sont des tensioactifs qui ne se dissocient pas en ions dans l'eau et sont donc insensibles aux variations de pH.

25

Les tensioactifs présents dans la composition intermédiaire assurent une modification de surface aux interfaces de type liquide/gaz, ce qui permet d'assurer la formation de la mousse (Dominique Langevin, « Aqueous foams : a field of investigation at the frontier between chemistry and physics », ChemPhysChem, 2008 (9), 510-522) et de stabiliser le film qui entoure chaque bulle de la mousse (Tim Kealy, Alby Abram, Richard Buchta, « The rheological properties of pharmaceutical foam : implications for use », International Journal of Pharmaceutics, 2008 (355), 67-80 »).

30

On peut citer à titre d'exemples non limitatif de tensioactifs anioniques, les laurylsulfates de sodium (le sodium lauryl sulfate vendu sous le nom de Texapon K12 P PH® par la société Cognis) d'ammonium ou de triéthanolamine, les

35

lauryléthersulfates de sodium (le sodium laureth sulfate vendu sous le nom de Texapon N70® par la société Cognis), de magnésium, d'ammonium, de TEA (triethylamine), le sodium lauroyl sarcosinate vendu sous le nom de Protelan LS9011® par la société Zschimmer & Schwarz, les oléfines sulfonates de sodium, les
5 sulfoacétates, les sulfosuccinates, les taurates de sodium, le sodium cocoyl glutamate & disodium cocoyl glutamate vendu sous le nom d'Amisoft CS-22® par la société Ajinomoto.

On peut citer à titre d'exemples non limitatifs de tensioactifs cationiques, les
10 ammoniums quaternaires, les chlorures d'alkylpyridinium, les saccharinates d'alkylammonium, les aminoxydes.

On peut citer à titre d'exemples non limitatifs de tensioactifs amphotères, les bétaines et leurs dérivés avec à titre d'exemple la cocamidopropylbetaine vendu sous le nom
15 d'Amonyl 380BA® par la société Seppic, la cocobetaine vendue sous le nom d'Amonyl 265BA® par la société Seppic ou le Dehyton AB 30® par la société Cognis, le disodium cocoamphoacetate vendu sous le nom de Rewoteric AM2 C NM® par la société Evonik.

On peut citer à titre d'exemples non limitatifs de tensioactifs non ioniques, les esters de sorbitan tels que le POE(20) sorbitan monooléate, vendu sous le nom de Tween 80®, le POE(20) sorbitan monostéarate vendu sous le nom de Tween 60®, le monostéarate de sorbitan vendu sous le nom de Span 60® par la société Uniqema, les esters de glycérol tel que le monostéarate de glycerol vendu sous le nom de
25 Cutina GMSVPH® par la société Cognis, les esters de polyéthylène glycol tel que le PEG-6 isostéarate vendu sous le nom d'Olepal isostéarique® par la société Gattefossé, les éthers d'alcools gras tels que le POE (21) stéaryl ether vendu sous le nom de Brij 721® par la société Uniqema, ou le cetareth 20 vendu sous le nom d'Eumulgin B2PH® par la société Cognis, les esters de polyoxyethylene glycol tel que
30 le glyceryl stearate and PEG 100 stéarate vendu sous le nom d'Arlacel 165 Flakes® par la société Uniqema, le PEG 6 Stéarate et PEG 32 stéarate vendu sous le nom de Tefose 1500® par la société Gattefossé, les sucro-esters avec le sucrose laurate vendu sous le nom de Surfhope D-1216® ou le Surfhope C1215L® par la société Gattefossé, ou le mélange aqua (and) sucrose laurate (and) alcohol vendu sous le
35 nom de Sisterna L70C® par la société Gattefossé, le PEG-40 hydrogenated castor oil vendu sous le nom d'Eumulgin HRE40PH® par la société Cognis, le decyl glucoside

vendu sous le nom d'Oramix NS10® par la société Seppic, le caprylyl capryl glucoside vendu sous le nom d'Oramix CG110® par la société Seppic.

5 Quelle que soit sa nature, le tensioactif tel que décrit ci-dessus est de préférence compris à une teneur comprise entre 0,2 et 15% en poids par rapport au poids total de la composition intermédiaire, de préférence entre 0,5 et 10%.

Pour obtenir une mousse avec des propriétés optimales, les tensioactifs particulièrement préférés sont choisis parmi les anioniques (Texapon N70®, Protelan LS9011®), les amphotères (Amonyl 380BA®, Amonyl 265BA®), les non ioniques
10 (Tween 80®, Surfhope C1215L®, Sisterna L70C®, Oramix NS10®, Eumulgin HRE40PH®).

La composition de type gel ou suspension selon l'invention comprend également au moins un agent mouillant. Les agents mouillants ont pour rôle de
15 diminuer la tension superficielle et de permettre un plus grand étalement du liquide. On utilise, sans que cette liste soit limitative, un agent mouillant pouvant présenter préférentiellement une HLB de 10 à 14. Parmi les agents mouillants utilisables selon l'invention, on peut citer des composés de la famille des Poloxamers avec le Poloxamer 124 vendu sous le nom de Synperonic PE/L44® par la société Uniquema
20 ou le Lutrol L44® vendu par la société BASF, le poloxamer 182 vendu sous le nom de Synperonic PE/L62® par la société Uniquema ou le Lutrol L62® par la société BASF, des composés de la famille des glycols avec le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipélarionate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol.

De préférence, les agents mouillants sont sous forme liquide de manière à
25 s'incorporer aisément dans la composition de type gel ou suspension sans qu'il soit nécessaire de la chauffer.

L'agent mouillant tel que décrit ci-dessus peut-être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,05% à 10% en poids par rapport au poids total de la
30 composition intermédiaire et, plus préférentiellement, allant de 0,1% à 8%.

L'agent mouillant particulièrement préféré est le propylène glycol et le Lutrol L44® vendu par la société BASF.

35 Parmi les agents chélatants, on peut citer à titre d'exemples non limitatifs l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), l'acide diéthylène triamine penta-

acétique (DTPA), l'acide éthylène diamine-di (O-hydroxyphényl acétique) (EDDHA), l'acide hydroxy-2-éthylène diamine triacétique (HEDTA), l'acide éthyldiamine-di (O-hydroxy-p-méthyl phényl) acétique (EDDHMA) et l'acide éthylène diamine-di (5-carboxy-2-hydroxyphényl) acétique (EDDCHA).

5

L'agent chélatant tel que décrit ci-dessus peut-être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0% à 1,5% en poids par rapport au poids total de la composition intermédiaire et, plus préférentiellement, allant de 0% à 1%. Lorsque l'agent chélatant est présent dans la composition, sa concentration est de préférence

10

comprise entre 0.01% et 1%.
A titre d'agent chélatant préféré, on peut citer l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) vendu notamment sous le nom Titriplex III®.

La composition de type gel ou suspension selon l'invention peut également

15 contenir des agents humectants qui ont pour rôle d'hydrater la peau et de faciliter l'application de la formulation. A titre d'agents humectants et/ou émoullients, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés tels que la glycérine et le sorbitol, les sucres (à titre d'exemple le glucose, le lactose), les PEG (à titre d'exemple le Lutrol E400), l'urée, les acides aminés (à titre d'exemple la

20 sérine, la citrulline, l'arginine, l'asparagine, l'alanine). Ces agents sont pris seuls ou combinés dans la composition.

20

L'agent humectant et/ou émoullient tel que décrit ci-dessus peut-être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0% à 20% en poids par rapport au poids total de la composition intermédiaire et, plus préférentiellement, allant de 0 à 15%. Lorsque

25 l'agent humectant et/ou émoullient est présent dans la composition, sa concentration est de préférence comprise entre 0.01% et 15%.

25

A titre d'agent humectant et/ou émoullient préféré, on peut citer la glycérine.

Les compositions intermédiaires de l'invention peuvent comprendre en outre

30 optionnellement tout additif usuellement utilisé dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique tel que, des agents neutralisants de type bases ou acides usuels, minéraux ou organiques, des filtres solaires, des antioxydants, des charges, des électrolytes, des conservateurs, des colorants, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des

35 sphingolipides, des composés autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénétrants, ou un mélange de ceux-ci. Bien entendu, l'homme

35

du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

5 Ces additifs tel que décrit ci-dessus peuvent-être utilisés aux concentrations préférentielles allant de 0% à 20% en poids par rapport au poids total de la composition intermédiaire et, plus préférentiellement, allant de 0 à 15%. Lorsque l'additif est présent dans la composition, sa concentration est de préférence comprise entre 0.01% et 15%.

10 L'homme du métier veillera à choisir les excipients constituant les compositions intermédiaires selon l'invention en fonction de la forme galénique souhaitée et de manière à ce que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention soient respectées.

15 L'invention se rapporte donc à une composition pharmaceutique à base d'adapalène, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une mousse obtenue à partir d'une composition intermédiaire de type gel ou suspension notamment pour une application topique, destinée au traitement de l'acné.

20 Plus particulièrement, l'invention se rapporte à une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une mousse obtenue à partir d'une composition intermédiaire de type gel ou suspension, la dite composition comprenant, en poids par rapport au poids total de la composition :

25 - entre 60 et 98 % en poids par rapport au poids total de la composition, d'un gel ou d'une suspension, préférentiellement entre 80 et 96%,

 - entre 2 et 40% en poids par rapport au poids total de la composition et préférentiellement entre 4 et 20% d'au moins un gaz propulseur.

30 Dans un mode particulier selon l'invention, la composition intermédiaire sous forme de gel comprend (% exprimé en poids par rapport au poids total de la composition de type gel) :

(a) 0,001% à 10% et préférentiellement de 0.01% à 5% d'adapalène ;

(b) 40% à 90% d'eau et préférentiellement de 65% à 85% d'eau ;

- (c) 0,1% à 10% et préférentiellement de 0,2% à 5% d'au moins un agent gélifiant et/ou agent gélifiant pH-indépendant de la phase aqueuse;
- (d) 0,2% à 15% et préférentiellement de 0,5% à 10% d'au moins un agent tensioactif ;
- 5 (e) 0,05% à 10% et préférentiellement de 0,1% à 8% d'au moins agent mouillant ;
- (f) 0% à 1,5% et préférentiellement de 0% à 1% d'un agent chélatant ;
- (g) 0% à 20% et préférentiellement de 0% à 15% d'au moins un humectant et/ou émollient ;
- (h) 0% à 20% et préférentiellement de 0% à 15% d'un ou plusieurs additifs ;
- 10 Ledit Adapalène étant sous forme dispersée dans ledit gel.

Dans un autre mode particulier selon l'invention, la composition intermédiaire sous forme de suspension comprend (% exprimé en poids par rapport au poids total de la composition de type suspension) :

- 15 (a) 0,001% à 10% et préférentiellement de 0,01% à 5% d'adapalène ;
- (b) 40% à 90% d'eau et préférentiellement de 65% à 85% d'eau ;
- (c) 0,1% à 10% et préférentiellement de 0,2% à 5% d'au moins un agent gélifiant et/ou agent gélifiant pH-indépendant de la phase aqueuse;
- d) 0,1% à 10% et préférentiellement de 0,2% à 5% d'au moins un agent de
- 20 suspension et/ou agent viscosant ;
- (e) 0,2% à 15% et préférentiellement de 0,5% à 10% d'au moins un agent tensioactif ;
- (f) 0,05% à 10% et préférentiellement de 0,1% à 8% d'au moins agent mouillant ;
- 25 (g) 0% à 1,5% et préférentiellement de 0% à 1% d'un agent chélatant ;
- (h) 0% à 20% et préférentiellement de 0% à 15% d'au moins un humectant et/ou émollient ;
- (i) 0% à 20% et préférentiellement de 0% à 15% d'un ou plusieurs additifs ;
- Ledit Adapalène étant sous forme dispersée dans ladite suspension.

Selon un mode préféré, l'invention se rapporte à une composition pharmaceutique à base d'adapalène, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une mousse obtenue à partir d'une composition intermédiaire de type gel ou suspension qui comprend :

5 - entre 80 et 96%, en poids par rapport au poids total de la composition d'un gel ou d'une suspension,

 - entre 4 et 20% en poids par rapport au poids total de la composition d'au moins un gaz propulseur,

 Ledit gel comprenant (% exprimé en poids par rapport au poids total de la
10 composition de type gel) :

(a) 0.01% à 5% d'adapalène;

(b) 65% à 85% d'eau ;

(c) 0,2% à 5% d'au moins un agent gélifiant et/ou agent gélifiant pH-indépendant de la phase aqueuse;

15 (d) 0,5% à 10% d'au moins un agent tensioactif ;

(e) 0,1% à 8% d'au moins agent mouillant ;

(f) 0% à 1% d'un agent chélatant ;

(g) 0% à 15% d'au moins un humectant et/ou émollient ;

(h) 0% à 15% d'un ou plusieurs additifs ;

20 Ledit adapalène étant sous forme dispersée dans ledit gel.

 Ladite suspension comprenant (% exprimé en poids par rapport au poids total de la composition de type suspension) :

(a) 0.01% à 5% d'adapalène;

25 (b) 65% à 85% d'eau ;

(c) 0,2% à 5% d'au moins un agent gélifiant et/ou agent gélifiant pH-indépendant de la phase aqueuse;

(d) 0,2% à 5% d'au moins un agent de suspension et/ou agent viscosant ;

(e) 0,5% à 10% d'au moins un agent tensioactif ;

30 (f) 0,1% à 8% d'au moins un agent mouillant ;

- (g) 0% à 1% d'un agent chélatant ;
- (h) 0% à 15% d'au moins un humectant et/ou émollient ;
- (i) 0% à 15% d'un ou plusieurs additifs;
- (j) 4% à 20% d'au moins un gaz propulseur.

5 Ledit peroxyde de benzoyle étant sous forme dispersée dans ladite suspension.

L'invention se rapporte également à l'utilisation de la nouvelle composition de type mousse telle que décrite précédemment en cosmétique et en dermatologie.

10 De part l'activité marquée de l'adapalène dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, les compositions de l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines thérapeutiques suivants :

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

20 2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

25 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation telles que les
30 folliculites,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes, le molluscum contagiosum, et l'épidermodysplasie

verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des kératoses actiniques,

- 5) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,
- 6) dans le traitement d'affections dermatologiques à composante immunologique,
- 7) dans le traitement d'affections dermatologiques liées à une inflammation ou une infection des tissus environnants le follicule pileux, notamment dues à une colonisation ou infection microbienne notamment l'impétigo, la dermite seborrhéique, la folliculite, le sycosis barbae ou impliquant tout autre agent bactérien ou fongique.

Les compositions ou gels et suspensions selon l'invention sont particulièrement adaptées au traitement, de manière préventive ou curative, des acnés vulgaires.

Les compositions selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux.

Préférentiellement, lesdites compositions selon l'invention sont administrées par voie topique.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'une composition de type gel ou suspension telle que décrite précédemment.

Le procédé de préparation de la composition intermédiaire de type gel ou suspension selon l'invention comprend à titre d'exemple les étapes suivantes :

Etape a: préparation de la phase active:

- Mélange de l'eau purifiée et du principe actif (adapalène) avec au moins un agent mouillant jusqu'à ce que ledit adapalène soit parfaitement dispersé, afin d'obtenir la phase active ;

Etape b : Préparation de la phase aqueuse

Dans un bécher, on introduit sous agitation, si nécessaire à chaud, de l'eau purifiée et, le ou les agents gélifiants et/ou le ou les agents gélifiants pH indépendants (à l'exception du polyacrylamide), le ou les tensioactifs hydrophiles et optionnellement le ou les agents de suspension et/ou viscosant, l'agent chélatant, le ou les conservateurs, le ou les agents stabilisants, le ou les humectants et/ou émoullients.

Etape c : Préparation du gel ou de la suspension

La phase active obtenue à l'étape a) est ensuite introduite sous agitation dans la phase aqueuse.

10

Etape d: Addition du polyacrylamide (optionnelle)

On introduit sous agitation le polyacrylamide dans le gel ou dans la suspension. L'agitation est maintenue jusqu'à parfaite homogénéité.

15 Etape e: Etape de neutralisation (optionnelle)

L'agent de neutralisation du gélifiant est introduit si nécessaire dans le gel ou dans la suspension.

Etape f : Ajustement en eau (optionnelle)

20 Si nécessaire, un ajustement en eau est réalisé.

Les additifs si présents dans le gel ou la suspension sont additionnées à la phase aqueuse.

25 Selon encore un autre aspect spécifique, l'invention a pour objet un procédé de préparation d'une composition sous forme de mousse à base d'adapalène, par mélange d'un gel ou d'une suspension avec au moins un gaz propulseur.

Les mousses sont définies comme une dispersion d'un gaz dans un liquide ou un solide (A.Arzhavitina, « Foams for pharmaceutical and cosmetics application », International Journal of Pharmaceutics, 394 (2010), 1-17).

30 La pharmacopée européenne 6th Edition 2010 décrit une « mousse médicamenteuse » comme une préparation constituée par la dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide contenant généralement un ou plusieurs principes actifs, au moins un agent tensioactif assurant leur formation, et divers autres excipients.

La pharmacopée Américaine USP Chapitre <1151> liste les mousses dans la partie « Aerosol foam ». Il s'agit d'une composition contenant un ou plusieurs principes actifs, un ou plusieurs tensioactifs, des liquides aqueux ou non aqueux et des propellants.

5 Les compositions sous forme de mousse de la présente invention sont obtenues en introduisant la composition intermédiaire de type gel et/ou suspension dans un récipient aérosol contenant au moins un gaz propulseur sous pression. L'aérosol est constitué de 3 éléments « Pharmaceutical Dosage Forms, USP <1151> »:

- 10
- le boîtier étanche ;
 - la valve assurant le bouchage et permettant la mise en communication du récipient avec l'atmosphère pour distribuer le produit ;
 - le diffuseur ou bouton poussoir comprend l'ouverture de la valve et permet d'agir sur le débit ;

15 En libérant la formulation de type gel ou suspension du récipient grâce au bouton poussoir, on obtient une mousse.

Le récipient aérosol utilisé dans le cadre de ce mode de réalisation est de préférence un récipient de type bombe de mousse à raser, à savoir un récipient sous pression, fermé, comprenant une buse de sortie reliée au gel ou à la suspension et
20 contenant au moins un gaz propulseur, une valve et un bouton-poussoir adapté à la distribution de la mousse.

L'aérosol se différencie ainsi de certains pulvérisateurs à pompes qui n'agissent que par l'action d'un ressort mécanique (absence de gaz propulseur). Il est à noter qu'un aérosol contient toujours un propulseur qui chasse et disperse le produit
25 (Martini MC, Esthétique-cosmétique, Tome 2, « Cosmétologie », Editions Masson, Paris, 2002).

Les "gaz propulseurs" pouvant être utilisés dans notre invention sont de deux types : les gaz comprimés, les gaz liquéfiés.

Les gaz comprimés sont gazeux à température ambiante. A titre d'exemple,
30 on peut citer l'azote, le dioxyde de carbone, le protoxyde d'azote et leurs mélanges.

Les gaz liquéfiés sont liquides à température ambiante. A titre d'exemple, on peut citer le butane, le propane, l'isobutane, et leurs mélanges.

Les gaz propulseurs utilisés selon la présente invention sont dans des proportions allant de 2 à 40 %, et préférentiellement allant de 4% à 20% en poids de la composition.

Selon un aspect particulier, les récipients aérosols pour la délivrance d'une mousse, comprenant un gel ou une suspension et au moins un gaz propulseur sous pression constituent un autre objet spécifique de la présente invention.

10

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront mieux des exemples de réalisation suivants. Ceux-ci sont cependant en aucun cas limitatifs.

Sont donc décrits ci-après des exemples de réalisation de formulations intermédiaire de type gel ou suspension ainsi que des exemples de composition de type mousse selon l'invention. De même, les tests de caractérisation des compositions intermédiaires et des mousses sont également définis.

15

Exemple 1 : Caractérisation des compositions intermédiaires de type gel et suspension

20

La stabilité physique des formulations intermédiaires de type gel ou suspension est contrôlée par une observation macroscopique et microscopique, conservée à température ambiante (TA) et 40°C après T+1Mois ou T+2Mois ou T+3Mois.

A température ambiante et 40°C, l'observation macroscopique permet de garantir l'intégrité physique des produits.

25

A température ambiante, l'observation microscopique permet d'évaluer la qualité de la dispersion de l'actif. L'Adapalène est observé en lumière fluorescente.

La caractérisation du gel et de la suspension est complétée par une mesure de la viscosité et par la réalisation d'un profil rhéologique.

30

La mesure de la viscosité apparente du gel et de la suspension est réalisée à l'aide des viscosimètres Brookfield RVDVII+ et LVDVII+ à température ambiante (25°C).

Les gammes de viscosité mesurables avec ces 2 types de Brookfield sont les suivantes :

Viscosimètre RVDVII+ : 100 cP – 40 McP

Viscosimètre LVDVII+ / 15 cP – 6 McP

5

Cette mesure de la viscosité apparente va nous donner une information sur la viscosité du gel et de la suspension au repos (dans le packaging).

La réalisation du profil rhéologique du gel et de la suspension permet de décrire les propriétés rhéologiques de la formulation notamment son seuil d'écoulement.

10

Pour la mesure du seuil d'écoulement, un rhéomètre HAAKE de type VT550 avec un mobile de mesure SVDIN est utilisé.

Les rhéogrammes sont réalisés à 25°C et en vitesse imposée de 0 à 100s⁻¹. Les valeurs de viscosité sont notées aux valeurs de cisaillement et à la vitesse de cisaillement constantes de 4 s⁻¹, 20s⁻¹, 100s⁻¹ ($\dot{\gamma}$), et en mesurant la contrainte de cisaillement. Par seuil d'écoulement (τ_0 exprimé en Pascal) on entend la force nécessaire (contrainte de cisaillement minimum) pour vaincre les forces de cohésion de type Van der Waals et provoquer l'écoulement. Le seuil d'écoulement est assimilé à la valeur trouvée à la vitesse de cisaillement de 4s⁻¹.

15

20

La stabilité chimique est assurée par un dosage HPLC de l'adapalène.

Les résultats sont exprimés en % par rapport au Label Claim (LC) (teneur théorique d'adapalène).

Ces tests physiques et chimiques permettront de s'assurer de la bonne stabilité dans le temps des différents gels et suspensions et donc des mousses obtenues selon l'invention.

25

Exemple 2 : Caractérisation des mousses:

30

La stabilité physique des mousses obtenues est aussi caractérisée au moyen des tests présentés ci-dessous :

35

- Détermination des caractéristiques organoleptiques (aspect, couleur, odeur),
- Caractérisation de la texture (épaisse, fluide, grasse, non grasse),

- Caractérisation de la capacité d'étalement (classement de 1 (étalement facile) à 5 (étalement très difficile))
- La qualité de la mousse à la sortie du récipient est évaluée selon un classement sur une échelle de 1 à 5, avec « 1 » représentant une mousse avec de fines bulles et « 5 » représentant une mousse avec de larges bulles.
- La mesure de la densité de la mousse est effectuée selon le protocole décrit dans la Pharmacopée Européenne 6th Edition 2010 :
 - **Protocole :** Maintenez le récipient à une température de 25°C pendant au moins 24h. En évitant de chauffer le récipient, adaptez au bouton poussoir un tube rigide d'une longueur de 70 mm à 100 mm et d'un diamètre intérieur de 1 mm environ, agitez le récipient pour homogénéiser la phase liquide et expulsez à perte 5ml à 10ml de mousse. Tarez un cristallisoir à fond plat d'un volume de 60ml environ et d'une hauteur de 35 mm environ. Placez l'extrémité du tube rigide dans l'angle du fond du cristallisoir et, pour le remplir uniformément, appuyez sur le bouton-poussoir en effectuant un mouvement circulaire. Après expansion totale de la mousse, arasez en découpant l'excédent à l'aide d'une lame. Pesez. Déterminez la masse du même volume d'eau R en remplissant d'eau R le même cristallisoir. La densité de la mousse est égale au rapport : m/e
 m = masse de la prise d'essai de mousse, en grammes
 e = masse du même volume d'eau R, en grammes
Effectuez 3 mesures. Aucune des valeurs individuelles ne s'écarte de plus de 20 pour cent de la valeur moyenne.
- La détermination de la durée d'expansion de la mousse est effectuée selon le protocole décrit dans la Pharmacopée Européenne 6th Edition 2010 :
 - Protocole : L'appareil est constitué par une burette de 50ml, d'un diamètre intérieur de 15 mm, graduée de 0.1ml en 0.1ml et munie d'un robinet à une voie de 4mm. La graduation correspondant à 30ml se trouve à 210 mm au moins de l'axe du robinet. La partie inférieure de la burette est raccordée, par l'intermédiaire d'un tube en matière plastique d'une longueur maximale de 50mm et d'un diamètre intérieur de 4mm, au récipient générateur de mousse muni d'un bouton-poussoir adapté à ce raccordement. Maintenez le récipient à une température de 25°C pendant au moins 24h. En évitant de le réchauffer, agitez le récipient pour homogénéiser la phase liquide et

- 5 expulsez à perte 5 ml à 10 ml de mousse. Raccordez le bouton-poussoir à la sortie de la burette. Appuyez sur le bouton-poussoir et introduisez, en une seule fois, une quantité de mousse voisine de 30ml. Fermez le robinet, déclenchez simultanément le chronomètre et lisez le volume de mousse contenu dans la burette. Lisez ensuite toutes les 10s le volume qui croît jusqu'au volume maximal. Effectuez 3 mesures. Aucune des durées nécessaires pour obtenir le volume maximal n'est supérieure à 5 min.

- 10 Ces tests permettront de s'assurer de la bonne stabilité dans le temps des différentes mousses obtenues.

Exemple 3 : Formulation de type gel contenant de l'Adapalène à 0.1%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.10
Guar gum	2.50
Citric acid	0.30
Sodium laureth sulfate	2.50
cocamidopropylbetaine	5.00
Glycérine	5.00
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Eau purifiée	Qs 100%

- 15 **Exemple 4 : Formulation de type gel contenant de l'Adapalène à 0.1%**

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.30
Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80	3.00
Polysorbate 80	8.00
Aqua (and) sucrose laurate (and) alcohol	2.00
Glycérine	4.00

Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Docusate de sodium	0.05
Propylène glycol	5.00
Poloxamer 124	0.20
Eau purifiée	Qs 100%

Exemple 5 : Formulation de type gel contenant de l'Adapalène à 0.1%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.10
hydroxyethylacrylate/sodium acryloyldimethyl Taurate Copolymer	2.00
decyl glucoside	2.00
Polysorbate 80	5.00
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Docusate de sodium	0.05
Glycérine	4.00
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Eau purifiée	Qs 100%

Exemple 6 : Formulation de type gel contenant de l'Adapalène à 0.1%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.10
Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80	3.00
Aqua (and) sucrose laurate (and) alcohol	2.00
Glycérine	4.00
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Propylène glycol	5.00
poloxamer 124	0.20
Eau purifiée	Qs 100%

5 **Exemple 7 : Formulation de type gel contenant de l'Adapalène à 0.3%**

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.30
Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80	3.00
Aqua (and) sucrose laurate (and) alcohol	2.00
Glycérine	5.00
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Eau purifiée	Qs 100%

Exemple 8 : Formulation de type suspension contenant de l'Adapalène à 0.1%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.10
Bentone	4.00
Xanthan gum	0.40
Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80	1.00
Polysorbate 80	5.00
Decyl glucoside	2.00
Docusate de sodium	0.05
Glycérine	4.00
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Eau purifiée	Qs 100%

Exemple 9 : Formulation de type suspension contenant de l'Adapalène à 0.1%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.10
Microcrystalline cellulose et carboxymethyl cellulose de sodium	1.50
Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80	2.00
Sucrose laurate	3.00
Glycérine	4.00

Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Eau purifiée	Qs 100%

Exemple 10: Formulation de type suspension contenant de l'Adapalène à 0.1%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.10
Xanthan gum	0.40
Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80	1.00
Bentone	4.00
aqua (and) sucrose laurate (and) alcohol	2.00
Glycérine	4.00
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Eau purifiée	Qs 100%

Exemple 11 : Formulation de type suspension contenant de l'Adapalène à 0.1%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.10
Sclerotium rolfsii	0.70
Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80	2.00
Sucrose laurate	3.00
Docosate de sodium	0.05
Glycérine	4.00
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Eau purifiée	Qs 100%

5

Exemple 12 : Formulation de type suspension contenant de l'Adapalène à 0.3%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.30

Carraghenan	1.00
hydroxyéthylcellulose	0.30
Decyl glucoside	3.00
Glycérine	4.00
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.10
Eau purifiée	Qs 100%

Exemple 13 : Formulation de type suspension contenant de l'Adapalène à 0.1%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.10
Bentone	4.00
Xanthan gum	0.40
Sucrose laurate	2.00
Cocobetaine	2.00
Glycérine	4.00
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Eau purifiée	Qs 100%

Exemple 14 : Formulation de type suspension contenant de l'Adapalène à 0.1%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.10
Carraghenan	1.00
Hydroxyethylcellulose	0.30
sodium lauroyl sarcosinate	3.00
Glycérine	4.00
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.10
Eau purifiée	Qs 100%

Exemple 15 : Formulation de type suspension contenant de l'Adapalène à 0.1%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.10
Bentone	4.00
Xanthan gum	0.40
Simulgel 600PHA	1.00
Decyl glucoside	2.00
Docosate de sodium	0.05
Glycérine	4.00
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Eau purifiée	Qs 100%

5 **Exemple 16 : Formulation de type suspension contenant de l'Adapalène à 0.3%**

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.30
Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80	1.00
Xanthan gum	0.40
Bentone	4.00
Aqua (and) sucrose laurate (and) alcohol	2.00
Glycérine	4.00
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Eau purifiée	Qs 100%

Exemple 17 : Formulation de type suspension contenant de l'Adapalène à 0.1%

Constituants	Concentration (%)
Adapalène	0.10
Carraghenan	1.00
Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80	3.00

PEG-40 hydrogenated castor oil	2.00
Docusate de sodium	0.05
Glycérine	4.00
Propylène glycol	4.00
Poloxamer 124	0.20
Acide éthylène diamine tétra-acétique	0.05
Eau purifiée	Qs 100%

Exemple 18 : composition sous forme de mousse selon l'invention

- 5 Ci-dessous des exemples de mousses obtenues à partir des gels et/ou des suspensions qui sont introduits dans un récipient aérosol contenant au moins un gaz propulseur sous pression:

Gaz propulseur ou mélange (%)	Mousse 1	Mousse 2	Mousse 3	Mousse 4	Mousse 5	Mousse 6
	Exemple 4 gel	Exemple 5 gel	Exemple 6 gel	Exemple 9 suspension	Exemple 10 suspension	Exemple 15 suspension
Propane/ butane	6	10				6
Propane/ isobutane			6	8		
Propane/ Butane/ isobutane					6	

REVENDEICATIONS

- 5 1. Composition comprenant de l'adapalène, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de mousse et est obtenue à partir d'une composition intermédiaire sous forme de gel ou de suspension.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, obtenue à partir d'une composition intermédiaire sous forme de gel ou suspension ayant une viscosité supérieure à 8000cps.
- 15 3. Composition selon les revendications 1 à 2, ayant une viscosité comprise entre 8000cps et 32 000cps.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée, en ce que la composition comprend :
- entre 60 et 98 %, préférentiellement entre 80 et 96% d'une composition intermédiaire de type gel,
 - entre 2 et 40%, préférentiellement entre 4 et 20% d'au moins un gaz propulseur.
- 20 5. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée, en ce que la composition comprend :
- entre 60 et 98 %, préférentiellement entre 80 et 96% d'une composition intermédiaire de type suspension,
 - entre 2 et 40%, préférentiellement entre 4 et 20% d'au moins un gaz propulseur.
- 25 6. Composition intermédiaire sous forme de gel, caractérisée en ce qu'elle comprend dans un milieu physiologiquement acceptable :
- 30 - de l'adapalène,
- de l'eau,
- au moins un agent gélifiant et/ou agent gélifiant pH-indépendant,
- au moins un agent tensioactif,

- au moins un agent mouillant,
- optionnellement, un agent chélatant,
- optionnellement, au moins un humectant et/ou émollient,
- optionnellement, un ou plusieurs additifs.

5 .

7. Composition intermédiaire sous forme de suspension, caractérisée en ce qu'elle comprend dans un milieu physiologiquement acceptable :

- de l'adapalène,
- 10 - de l'eau,
- au moins un agent gélifiant et/ou agent gélifiant pH-indépendant,
- optionnellement, un ou plusieurs agents de suspension,
- au moins un agent tensioactif,
- au moins un agent mouillant,
- 15 - optionnellement, un agent chélatant,
- optionnellement, au moins un humectant et/ou émollient,
- optionnellement, un ou plusieurs additifs.

.

20 8. Composition intermédiaire selon la revendication 6 ou 7, caractérisée en ce qu'elle comprend en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition intermédiaire, 0,1% à 10% et préférentiellement de 0,2% à 5% d'au moins un agent gélifiant et/ou agent gélifiant pH-indépendant de la phase aqueuse.

25

9. Composition intermédiaire selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, , caractérisée en ce que l'Adapalène est sous forme dispersée dans la composition.

30

10. Utilisation d'une composition définie selon les revendications 1 à 5 pour le traitement des désordres de la kératinisation et de préférence l'acné.

11. Composition intermédiaire sous forme de gel ou suspension selon les revendications 4 à 6 comprenant, en poids par rapport au poids total du gel ou de la suspension :

- (a) 0,01% à 5% d'adapalène;
- 5 (b) 65% à 85% d'eau ;
- (c) 0,2% à 5% d'au moins un agent gélifiant et/ou agent gélifiant pH-indépendant de la phase aqueuse;
- (d) 0% à 5% d'au moins un agent de suspension et/ou agent viscosant ;
- (e) 0,5% à 10% d'au moins un agent tensioactif ;
- 10 (f) 0,1% à 8% d'au moins agent mouillant ;
- (g) 0% à 1% d'un agent chélatant ;
- (h) 0% à 15% d'au moins un humectant et/ou émollient ;
- (i) 0% à 15% d'un ou plusieurs additifs ;

15 Pour la préparation d'une mousse dermatologique destinée au traitement des désordres de la kératinisation et de préférence l'acné.

12. Utilisation d'une composition intermédiaire sous forme de gel ou de suspension selon l'une des revendications précédentes, où la teneur en tensioactif (e) est comprise entre 2 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition intermédiaire.

20

13. Procédé d'obtention d'une composition intermédiaire définie selon les revendications 6 à 9.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2011/053159

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/06 A61K9/10 A61K9/12 A61K31/192 A61P17/10 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/007198 A2 (FOAMIX LTD [IL]; TAMARKIN DOV [IL]; EINI MEIR [IL]; FRIEDMAN DORON [IL]) 18 January 2007 (2007-01-18) cited in the application paragraphs [0001] - [0002], [0022], [0045] - [0046]; claims 1,2; examples 1-3 -----	1-13
Y	WO 2008/007224 A2 (CONNETICS AUSTRALIA PTY LTD [AU]; ABRAM ALBERT ZORKO [AU]; FUCHSHUBER) 17 January 2008 (2008-01-17) paragraphs [0006] - [0008], [0049] - [0050], [0069], [0089] - [0097], [0100] - [0104], [0131] - [0134], [0191]; claims 1,7-9,17-21,23-26,32-35; example 4 ----- <div style="text-align: center;">-/-</div>	1-13
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. </div>		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">17 February 2012</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">29/02/2012</div>
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Tardi, Christine</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2011/053159

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/008397 A2 (STIEFEL RES AUSTRALIA PTY LTD [AU]; STIEFEL LABORATORIES [US]; ABRAM A) 17 January 2008 (2008-01-17) paragraphs [0044], [0050], [0131] - [0132]; example 9 -----	1-13
A	WO 03/075908 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]; GRAEBER MICHAEL [US]; CZERNIELEWSKI JANUSZ [F]) 18 September 2003 (2003-09-18) the whole document -----	1-13
A	WO 2009/068610 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]; EBEL MAURICE [FR]; DUGAT RICHARD [FR]) 4 June 2009 (2009-06-04) the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2011/053159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007007198 A2	18-01-2007	EP 1865923 A2 WO 2007007198 A2	19-12-2007 18-01-2007
WO 2008007224 A2	17-01-2008	AR 060234 A1 AU 2007273935 A1 BR PI0709674 A2 CA 2647127 A1 EP 2010133 A2 EP 2206494 A1 KR 20090005102 A US 2007237724 A1 US 2011318278 A1 WO 2008007224 A2	04-06-2008 17-01-2008 06-12-2011 17-01-2008 07-01-2009 14-07-2010 12-01-2009 11-10-2007 29-12-2011 17-01-2008
WO 2008008397 A2	17-01-2008	AR 062059 A1 CA 2659095 A1 EP 2046121 A2 TW 200819146 A US 2008015271 A1 WO 2008008397 A2	15-10-2008 17-01-2008 15-04-2009 01-05-2008 17-01-2008 17-01-2008
WO 03075908 A1	18-09-2003	AT 417610 T AT 432072 T AU 2003216898 A1 AU 2008203279 A1 BR 0307550 A CA 2478237 A1 CN 1642538 A DK 1485080 T3 DK 1532974 T3 EP 1485080 A1 EP 1532974 A2 ES 2319778 T3 ES 2327508 T3 HK 1073996 A1 JP 2005526063 A JP 2011032287 A MX PA04008684 A PT 1485080 E PT 1532974 E RU 2377981 C1 SI 1485080 T1 SI 1532974 T1 US 2007043119 A1 US 2008293817 A1 US 2010273882 A1 US 2011027367 A1 US 2011070176 A1 WO 03075908 A1	15-01-2009 15-06-2009 22-09-2003 14-08-2008 04-01-2005 18-09-2003 20-07-2005 31-08-2009 11-05-2009 15-12-2004 25-05-2005 12-05-2009 30-10-2009 09-04-2010 02-09-2005 17-02-2011 06-12-2004 31-07-2009 23-02-2009 10-01-2010 31-10-2009 30-04-2009 22-02-2007 27-11-2008 28-10-2010 03-02-2011 24-03-2011 18-09-2003
WO 2009068610 A1	04-06-2009	AR 071737 A1 AU 2008328764 A1 CA 2706379 A1 CN 101878022 A EP 2065032 A1 EP 2224906 A1 JP 2011504912 A KR 20100098539 A	14-07-2010 04-06-2009 04-06-2009 03-11-2010 03-06-2009 08-09-2010 17-02-2011 07-09-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2011/053159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2010280121 A1	04-11-2010
		W0 2009068610 A1	04-06-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/053159

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K9/06 A61K9/10 A61K9/12 A61K31/192 A61P17/10 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 2007/007198 A2 (FOAMIX LTD [IL]; TAMARKIN DOV [IL]; EINI MEIR [IL]; FRIEDMAN DORON [IL]) 18 janvier 2007 (2007-01-18) cité dans la demande alinéas [0001] - [0002], [0022], [0045] - [0046]; revendications 1,2; exemples 1-3 -----	1-13
Y	WO 2008/007224 A2 (CONNETICS AUSTRALIA PTY LTD [AU]; ABRAM ALBERT ZORKO [AU]; FUCHSHUBER) 17 janvier 2008 (2008-01-17) alinéas [0006] - [0008], [0049] - [0050], [0069], [0089] - [0097], [0100] - [0104], [0131] - [0134], [0191]; revendications 1,7-9,17-21,23-26,32-35; exemple 4 ----- <div style="text-align: right;">-/-</div>	1-13
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">17 février 2012</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">29/02/2012</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Tardi, Christine</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/053159

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2008/008397 A2 (STIEFEL RES AUSTRALIA PTY LTD [AU]; STIEFEL LABORATORIES [US]; ABRAM A) 17 janvier 2008 (2008-01-17) alinéas [0044], [0050], [0131] - [0132]; exemple 9 -----	1-13
A	WO 03/075908 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]; GRAEBER MICHAEL [US]; CZERNIELEWSKI JANUSZ [F] 18 septembre 2003 (2003-09-18) le document en entier -----	1-13
A	WO 2009/068610 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]; EBEL MAURICE [FR]; DUGAT RICHARD [FR]) 4 juin 2009 (2009-06-04) le document en entier -----	1-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2011/053159

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007007198 A2	18-01-2007	EP 1865923 A2 WO 2007007198 A2	19-12-2007 18-01-2007
WO 2008007224 A2	17-01-2008	AR 060234 A1 AU 2007273935 A1 BR PI0709674 A2 CA 2647127 A1 EP 2010133 A2 EP 2206494 A1 KR 20090005102 A US 2007237724 A1 US 2011318278 A1 WO 2008007224 A2	04-06-2008 17-01-2008 06-12-2011 17-01-2008 07-01-2009 14-07-2010 12-01-2009 11-10-2007 29-12-2011 17-01-2008
WO 2008008397 A2	17-01-2008	AR 062059 A1 CA 2659095 A1 EP 2046121 A2 TW 200819146 A US 2008015271 A1 WO 2008008397 A2	15-10-2008 17-01-2008 15-04-2009 01-05-2008 17-01-2008 17-01-2008
WO 03075908 A1	18-09-2003	AT 417610 T AT 432072 T AU 2003216898 A1 AU 2008203279 A1 BR 0307550 A CA 2478237 A1 CN 1642538 A DK 1485080 T3 DK 1532974 T3 EP 1485080 A1 EP 1532974 A2 ES 2319778 T3 ES 2327508 T3 HK 1073996 A1 JP 2005526063 A JP 2011032287 A MX PA04008684 A PT 1485080 E PT 1532974 E RU 2377981 C1 SI 1485080 T1 SI 1532974 T1 US 2007043119 A1 US 2008293817 A1 US 2010273882 A1 US 2011027367 A1 US 2011070176 A1 WO 03075908 A1	15-01-2009 15-06-2009 22-09-2003 14-08-2008 04-01-2005 18-09-2003 20-07-2005 31-08-2009 11-05-2009 15-12-2004 25-05-2005 12-05-2009 30-10-2009 09-04-2010 02-09-2005 17-02-2011 06-12-2004 31-07-2009 23-02-2009 10-01-2010 31-10-2009 30-04-2009 22-02-2007 27-11-2008 28-10-2010 03-02-2011 24-03-2011 18-09-2003
WO 2009068610 A1	04-06-2009	AR 071737 A1 AU 2008328764 A1 CA 2706379 A1 CN 101878022 A EP 2065032 A1 EP 2224906 A1 JP 2011504912 A KR 20100098539 A	14-07-2010 04-06-2009 04-06-2009 03-11-2010 03-06-2009 08-09-2010 17-02-2011 07-09-2010

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/FR2011/053159

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (avril 2005)