

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 12989

(54)

Compositions d'acides aminés d'allantoïne et de collagène.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 C 103/52; A 61 K 37/02.

(22)

Date de dépôt..... 26 juillet 1982.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : US, 27 juillet 1981, n° 287,364.

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 5 du 4-2-1983.

(71)

Déposant : CARROLL PRODUCTS, INC., société de droit de l'Etat de New York. — US.

(72)

Invention de : Sebastian B. Macce, Louis C. Calvo et Asmok Kamerkar.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Pierre Loyer,
18, rue de Mogador, 75009 Paris.

Compositions d'acides aminés d'allantoïne et de collagène

L'allantoïne présente des propriétés calmantes, kératolytiques, d'humidification et anti-irritantes. Dans le passé, l'allantoïne a été complexée au moyen d'acides aminés individuels. L'allantoïne et les complexes d'acides aminés contenant du soufre telle que la méthionine sont décrits dans le brevet des Etats-Unis n° 3.107.252. Des complexes de l'acide pantothénique d'allantoïne sont décrits dans le brevet des Etats-Unis n° 3.275.643. Des complexes de la biotine d'allantoïne sont décrits dans le brevet des Etats-Unis n° 3.290.324. Des complexes de la glycine d'allantoïne sont décrits dans le brevet des Etats-Unis n° 3.927.021. Des complexes de l'allantoïne avec des acides aminés basiques sont décrits dans le brevet des Etats-Unis n° 4.038.287. Les complexes décrits dans les brevets ci-dessus sont utiles dans des compositions médicinales et pharmaceutiques. Mais il existe un besoin pour des complexes d'acides aminés d'allantoïne et de collagène permettant de combiner les propriétés bénéfiques de l'allantoïne aux acides aminés dérivés de protéines animales telles que le collagène.

La présente invention concerne des complexes d'acides aminés d'allantoïne et de collagène. L'invention propose également des sels d'aluminium des complexes d'acides aminés d'allantoïne et de collagène, ainsi que des compositions médicinales et cosmétiques contenant les complexes de l'invention.

L'allantoïne stimule la prolifération des cellules. Elle est également légèrement kératolytique et elle constitue un dispersant des protéines. L'allantoïne présente des propriétés calmantes et de soulagement des douleurs, de même que des propriétés d'humidification.

Le collagène est une protéine constituée par des acides aminés reliés en une chaîne par des liaisons peptides. Les acides aminés du collagène qui sont utiles dans le cadre de la présente invention sont dérivés de protéines animales et ils présentent la composition typique suivante de l'acide

aminé:

	<u>ACIDE AMINE</u>	<u>% PRESENT</u>
	Alanine	8 - 11
	Arginine	7,8 - 9
5	Acide aspartique	5,7 - 9
	Cystine/cystéine	0,1 - 0,9
	Glycine	20 - 30,5
	Acide glutamique	10 - 11,7
	Histidine	0,7 - 1
10	Hydroxylsine	0,7 - 1,2
	Hydroxyproline	12,1 - 14,5
	Iso-leucine	1,3 - 1,8
	Leucine	2,8 - 3,5
	Lysine	3,9 - 5,2
15	Méthionine	0,7 - 0,9
	Phénylalanine	1,1 - 2,6
	Proline	13,8 - 18
	Sérine	2,9 - 4,1
	Thréonine	1,8 - 2,6
20	Tyrosine	0,2 - 1
	Valine	2,1 - 3,4

Les acides aminés de collagène qui sont utiles dans le cadre de la présente invention sont des hydrolysats fortement raffinés. En d'autres termes, le collagène dérivé d'une série de sources différentes est hydrolysé au moyen de techniques classiques avec un acide, un alcali ou par hydrolyse d'enzymes pour produire des acides aminés de collagène présentant la composition indiquée ci-dessus et dont le poids moléculaire est compris entre environ 100.000 et 200.000. Les acides aminés de collagène hydrolysé qui sont utiles dans le cadre de la présente invention sont des liquides ayant un pH compris entre environ 5 et 6,5 et contenant environ 70% en poids d'acides aminés libres et de 38 à 42% environ en poids de protéine.

Pour former les complexes désirés, il n'est pas nécessaire de prévoir des conditions spéciales pour la réaction. On peut utiliser un procédé selon lequel l'allantoïne ou les sels d'aluminium de l'allantoïne sont combinés avec des

acides aminés de collagène liquides et mélangés de façon uniforme pour former une masse humide. La masse humide est alors séchée entre 82°% et 99°C jusqu'à ce que le produit soit sec et ait un poids relativement constant. Le séchage
5 s'effectue habituellement au cours d'une durée de quatre à six heures, et il peut être réalisé par tous moyens appropriés, y compris le séchage par pulvérisation. Les complexes secs sont des poudres ayant un point de fusion compris entre environ 104 et 106°C.

10 Selon la présente invention, l'allantoïne ou les sels d'aluminium de l'allantoïne peuvent être combinés à des acides aminés de collagène selon un rapport en poids compris entre environ 50 et 80 parties d'allantoïne ou de ses sels d'aluminium et environ 20 à 50 parties d'acides aminés de
15 collagène.

On a constaté que les complexes d'acides aminés d'allantoïne et de collagène sont remarquablement bénéfiques quand ils sont utilisés dans des compositions pharmaceutiques ou cosmétiques en vue d'applications topiques. Par exemple, les
20 complexes présentent des propriétés d'absorption de l'humidité qui sont plus importantes que celles que l'on attendait de la simple addition d'allantoïne à des acides aminés de collagène. Cet effet qui dépasse celui d'un effet obtenu par addition existe pour une gamme d'humidité relative et il peut
25 être démontré en comparant les isothermes d'absorption de l'humidité de l'allantoïne et des acides aminés de collagène avec l'isotherme d'humidité des acides aminés d'allantoïne et de collagène selon la présente invention.

On a constaté que l'application topique de compositions
30 pharmaceutiques et cosmétiques contenant de 0,5 à 5% en poids environ de complexes d'acides aminés d'allantoïne et de collagène était utile dans une série d'applications. On on constaté par exemple que lorsqu'on applique des compositions topiques contenant les complexes de l'invention, une partie
35 du complexe d'acides aminés d'allantoïne et de collagène pénètre dans la peau et apporte de l'humidité au stratum corneum. Dans le même temps, la partie d'acides aminés d'allantoïne et de collagène qui ne pénètre pas dans la peau mais

reste à la surface de la peau exerce des propriétés hygroscopiques et fournit de l'humidité à la surface de la peau. Le complexe a également une action d'élimination ou de rejet des cellules mortes de la peau, ce qui facilite la guérison

5 d'abrasions ou de lacérations mineures de la peau et apporte une sensation douce, légèrement astreignante mais cependant confortablement humide de la peau. Cet effet double sur la peau et au-dessous de sa surface est nettement bénéfique dans une grande variété de compositions pharmaceutiques et cosmétiques, et met l'accent sur la nature inattendue de l'invention.

10 Les exemples suivants démontrent la préparation des complexes de l'invention, de même que les compositions contenant ces complexes. Ces exemples sont seulement illustratifs et n'ont pas pour but de limiter le champ d'application de
15 l'invention.

EXEMPLE 1

On mélange à fond 80 g d'allantoïne à 20 g d'acides aminés de collagène pour former une masse humide uniforme. Le mélange résultant est ensuite séché à 82 - 99°C pendant
20 plusieurs heures, et il forme une poudre blanche. Le complexe d'acides aminés d'allantoïne et de collagène est ainsi formé et il est soluble en proportion de 3 à 4% en poids dans de l'eau et de 1 à 2% en volume dans de l'alcool à 95%.

EXEMPLE 2

25 On mélange à fond 70 g d'allantoïne à 30 g d'acides aminés de collagène pour former une masse humide uniforme. Le mélange résultant est ensuite séché à 82 - 99°C pendant plusieurs heures, et il forme une poudre blanche. Le complexe d'acides aminés d'allantoïne et de collagène est ainsi formé
30 et il est soluble en proportion de 2 à 3% en poids dans de l'eau et de 1 à 2% en volume dans de l'alcool à 95%.

EXEMPLE 3

On mélange à fond 50 g d'allantoïne à 50 g d'acides aminés de collagène pour former une masse humide uniforme. Le
35 mélange résultant est ensuite séché à 82 - 99°C pendant plusieurs heures, et il forme une poudre blanche. Le complexe d'acides aminés d'allantoïne et de collagène est ainsi formé et il est soluble en proportion de 1% en poids dans de l'eau

et de 0,5% en volume dans de l'alcool à 95%.

EXEMPLE 4

On mélange à fond 80 g d'allantoïne chlorhydroxy d'aluminium à 20 g d'acides aminés de collagène pour former une
5 masse humide uniforme. Le mélange résultant est ensuite séché
à 82 - 99°C pendant plusieurs heures, et il forme une poudre
blanche. Le complexe d'acides aminés d'allantoïne et de
collagène est ainsi formé et il est soluble en proportion de
3 à 4% en poids dans de l'eau et de 1 à 2% en volume dans de
10 l'alcool à 95%.

EXEMPLE 5

On mélange à fond 70 g d'allantoïne chlorhydroxy d'aluminium à 30 g d'acides aminés de collagène pour former une
masse humide uniforme. Le mélange résultant est ensuite séché
15 à 82 - 99°C pendant plusieurs heures, et il forme une poudre
blanche. Le complexe d'acides aminés d'allantoïne et de
collagène est ainsi formé et il est soluble en proportion de
2 à 3% en poids dans de l'eau et de 1 à 2% en volume dans de
l'alcool à 95%.

20

EXEMPLE 6

On mélange à fond 50 g d'allantoïne chlorhydroxy d'aluminium à 30 g d'acides aminés de collagène pour former une
masse humide uniforme. Le mélange résultant est ensuite séché
à 82 - 99°C pendant plusieurs heures, et il forme une poudre
25 blanche. Le complexe d'acides aminés d'allantoïne et de
collagène est ainsi formé et il est soluble en proportion de
1% en poids dans de l'eau et de 0,5% en volume dans de
l'alcool à 95%.

EXEMPLE 7

30 On mélange à fond 80 g d'allantoïne dihydroxy d'aluminium à 20 g d'acides aminés de collagène pour former une
masse humide uniforme. Le mélange résultant est ensuite séché
à 82 - 99°C pendant plusieurs heures, et il forme une poudre
blanche. Le complexe d'acides aminés d'allantoïne et de
35 collagène est ainsi formé et il est soluble en proportion de
3 à 4% en poids dans de l'eau et de 1 à 2% en volume dans de
l'alcool à 95%.

EXEMPLE 8

On mélange à fond 70 g d'allantoïne dihydroxy d'aluminium à 30 g d'acides aminés de collagène pour former une masse humide uniforme. Le mélange résultant est ensuite séché à 82 - 99°C pendant plusieurs heures, et il forme une poudre blanche. Le complexe d'acides aminés d'allantoïne et de collagène est ainsi formé et il est soluble en proportion de 2 à 3% en poids dans de l'eau et de 1 à 2% en volume dans de l'alcool à 95%.

EXEMPLE 9

On mélange à fond 50 g d'allantoïne dihydroxy d'aluminium à 50 g d'acides aminés de collagène pour former une masse humide uniforme. Le mélange résultant est ensuite séché à 82 - 99°C pendant plusieurs heures, et il forme une poudre blanche. Le complexe d'acides aminés d'allantoïne et de collagène est ainsi formé et il est soluble en proportion de 1% en poids dans de l'eau et de 0,5% en volume dans de l'alcool à 95%.

Les formulations suivantes ont été mises au point pour démontrer l'utilité des complexes d'acides aminés de l'allantoïne et du collagène.

LOTION POUR PEAU SECHE

	<u>INGREDIENTS</u>	<u>POURCENTAGE EN POIDS</u>
	Myrj 52	1,5
	Céraphyle 368	5
5	Span 65	0,3
	Super Hartolan	0,5
	Alcool cétylique	0,75
	Monostéarate glycéral	5
	Tegosept P	0,1
10	Silicone 200	1
	Polymère JR 400	0,25
	Propylène glycol	4,8
	Eau déionisée	70
	Germall 115	0,1
15	Tegosept M	0,2
	Allantoïne	0,1
	Carbopol 941 2,5 disp.	0,1
	Menthol	0,05
	Aldéhyde Verley 4390 HA	0,25
20	Vanilline éthyle	0,002
	Brasilyate d'éthylène	0,001
	Eau déionisée	6
	Complexe d'acides aminés de l'Exemple 1	4
25		

ROUGE- A LEVRE

	<u>INGREDIENTS</u>	<u>POURCENTAGE EN POIDS</u>
	Westol 350	15,0
	Huile de ricin	5,9
5	Rouge K7061 D&C #21	0,1
	Oxyde de fer rouge A6205	1,73
	Orange #5303 D&C #5	1,2
	Rouge C14-034 D&C Laque #21 Al.	0,98
	Rouge #6607 D&C #7	0,750
10	Ombre 1985R	0,450
	Orange K7081 D&C #17	0,3
	Rouge K7040 D&C #19	0,250
	Dioxyde de titane 328	4
	Westol 350	17,2
15	Modulan	2,9
	Novol	9,7
	Céraphyle 50	8,8
	Céraphyle 424	7,3
	Cire de Candelilla	16,4
20	Cire de Carnauba	0,9
	Cire d'abeilles	0,9
	Multiwax 445	0,9
	Copolymère de silicone F0755	0,9
	Tenox II	0,1
25	Tegosept P	0,1
	Tegosept B	0,1
	Allantoïne	0,1
	German11 115	0,01
	Acétate de tocophérol alpha	0,1
30	Crotéine IPX	0,1
	Nopsol A7d 1000/200	0,1
	Huile de germes de blé	0,1
	Complexe d'acides aminés d'allantoïne et de collagène	
35	de l'Exemple 1	1
	Huile pour parfum FL5995	0,2
	Vanille (50%)	0,1

VERNIS A LEVRE

	<u>INGREDIENTS</u>	<u>POURCENTAGE EN POIDS</u>
	Tegosept B	0,15
	Pétrolatum blanc neige	31,9
5	Lanoline acétylée	36,9
	Huile de lanoline	15,2
	Cire de paraffine	5,6
	Glycérides acétylées	4
	Octyl Diméthyl Paba	0,5
10	Tenox VI	0,1
	Tegosept P	0,1
	Pétrolatum blanc neige	4,75
	Rouge D&C #6	0,01
	Essence florale de citron FS272	0,25
15	Complexe d'acides aminée d'allantoïne et de collagène de l'Exemple 1	0,25

CREME DE NUIT

	<u>INGREDIENTS</u>	<u>POURCENTAGE EN POIDS</u>
20	Lanoline hydrosylatée	0,5
	Cire d'abeilles blanche	7,4
	Lanoline	26,4
	Alcool de lanoline	1
25	Pétrolatum jaune	25
	Sesquioléate de Sorbitan	2,7
	Huile minérale	14,6
	Tegosept P	0,1
	Tegosept M	0,3
30	Borate de sodium USP	0,5
	Eau déionisée	19,6
	Limon #1	0,4
	Palmitate de Viamine A	0,05
	Imidazolydiny1-urée	0,1
35	Complexe d'acides aminés d'allantoïne et de collagène de l'Exemple 2	0,5

MASCARA

	<u>INGREDIENTS</u>	<u>POURCENTAGE EN POIDS</u>
	Cire d'abeilles	24,4
	Cire de lanoline	15
5	Flocons blancs de Makon	1,5
	Cire d'Ozokérite	3
	Cire de Carnauba	0,5
	C10-13 Isoparaffine	48
	Lécithine	1,0
10	Tegosept P	0,1
	Silice	1,30
	Trisilicate de magnésium	3,5
	Protéine animale hydrolysée	0,5
	Allantoïne dihydroxy	
15	d'aluminium	0,2
	Protéinate d'Allantoïne	0,2
	Imidazolidinyl-urée	0,01
	Oxyde de fer noir 33-134	0,2
	Complexe d'acides aminés	
20	d'allantoïne et de collagène	
	de l'Exemple 3	0,5

BATON POUR LES YEUX

	<u>INGREDIENTS</u>	<u>POURCENTAGE EN POIDS</u>
	Heptaonate de Stéaryle	0,9
	Cire Ozokérite	6
5	Cire de Candelilla	2,5
	Cire de Carnauba	3,0
	Huile minérale	85,13
	Tegosept P	0,1
	Tegosept B	0,1
10	Vitamine A&D 1000/200	0,01
	Acétate d'Alpha Tocophéryle	0,1
	Octanoate de Cétéaryle	0,9
	Imidazolydinyl-urée	0,01
	Oxyde rouge A6205.1% Westol 350	0,5
15	Carotène (0,1% dans IMPM)	0,25
	Complexe d'acides aminés d'Allantoïne et de Collagène de l'Exemple 1	0,5

20

POUDRE COMPRIMEE

	<u>INGREDIENTS</u>	<u>POURCENTAGE EN POIDS</u>
	Complexe d'acides aminés d'Allantoïne et de Collagène de l'Exemple 1	0,5
25	Brun cosmétique #2673	0,3
	Oxyde de fer brun #2817R	0,5
	Jaune cosmétique C1624	0,3
	Rouge cosmétique # 15002	0,3
	Dioxyde de titane #328	2
30	Talc	86,6
	Parfum	1
	Myristate isopropyle	3
	Carbonate de magnésium	2,6
	Stéarate de zinc	3
35	BHA	0,05
	Tegosept M	0,1
	Captan	0,1

REVENDICATIONS

1. Complexes d'acides aminés d'allantoïne et de collagène.
2. Complexes d'acides aminés d'allantoïne et de collagène ayant un rapport de poids compris entre 3 et 80 parties environ d'allantoïne ou de ses sels d'aluminium et 20 à 50 parties environ d'acides aminés de collagène.
3. Compositions pharmaceutiques et cosmétiques comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de complexes d'acides aminés d'allantoïne et de collagène.