RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 515 045**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 82 17703**

(54) **Matrice de diffusion polymérique à base d'anthraline ou de l'un de ses dérivés et son application dans le traitement des maladies de la peau.**

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). **A 61 K 47/00 // 31/05.**

(22) Date de dépôt ..... 22 octobre 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *LU, 23 octobre 1981, n° 83710.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 17 du 29-4-1983.

(71) Déposant : Groupe économique dit : CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES CIRD. — FR.

(72) Invention de : Braham Shroot, Lennart Juhlin et Patrick Darmenton.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Nony,
29, rue Cambacérès, 75008 Paris.

La présente invention a pour objet une matrice de diffusion polymérique à base d'anthraline ou de l'un de ses dérivés susceptible de libérer de façon continue le principe actif et son utilisation dans le traitement des maladies de la peau à savoir l'acné, les verrues, l'alopécie et surtout le psoriasis.

Le psoriasis est une dermatose particulièrement fréquente pouvant toucher de 2 à 3% de la population et représente de 4 à 5% des affections dermatologiques courantes.

Le psoriasis se manifeste par la présence de plaques érythèmato-squameuses relativement bien limitées. A l'examen histologique on constate un épaississement considérable de l'épiderme avec foyers de micro-abcès à polynucléaires qui en font une dermatose pustuleuse.

Généralement les lésions provoquées par le psoriasis se rencontrent aux coudes, à la face postérieure des avant-bras, aux genoux, aux jambes, et aux régions sacro-lombaires. Le psoriasis se manifeste également sur le cuir chevelu et les ongles.

Parmi les différentes substances qui ont été déjà préconisées pour le traitement du psoriasis on doit tout particulièrement citer l'anthraline ou dithranol (1,8,9-trihydroxy-anthracène) qui s'est montré très actif mais dont l'utilisation n'est pas sans présenter certains inconvénients dans la mesure où ce composé s'est avéré être irritant pour les parties de la peau non affectées par le psoriasis et dans la mesure où ce composé est très facilement dégradé par oxydation en produits polymériques de couleur foncée susceptibles de tacher la peau et les vêtements.

En vue de remédier aux phénomènes d'irritation on a proposé d'utiliser l'anthraline dans des bases particulièrement visqueuses susceptibles de ne pas provoquer d'écoulement par exemple dans de la paraffine blanche contenant de l'oxyde de zinc (pâte de Lassar) ou en utilisant des formules à base de paraffine et plus particulièrement d'un mélange de paraffine de point de fusion 53-55°C et de paraffine de point de fusion d'environ 49°C.

Si ces compositions permettent effectivement d'éviter les phénomènes d'irritation rencontrés lors de l'utilisation de l'anthraline, celles-ci néanmoins ne sont pas susceptibles d'en permettre sa bonne conservation dans le temps.

En effet même en utilisant certains agents anti-oxydants tels que l'acide ascorbique ou le métabisulfite de sodium, il n'a pas été possible d'obtenir une bonne conservation de ces compositions à base d'anthraline.

On a maintenant constaté que ces deux inconvénients majeurs de l'anthraline pouvaient être évités en incorporant ce composé actif dans une matrice de diffusion polymérique susceptible de permettre une libération continue de l'anthraline.

En effet en utilisant cette forme d'administration de l'anthraline, seules les parties atteintes de psoriasis sont effectivement traitées, ce qui élimine donc tout risque d'irritation des parties avoisinantes de la peau.

Par ailleurs, il s'est avéré que l'anthraline au sein de la matrice était particulièrement stable c'est-à-dire n'était pas dégradée par oxydation par l'oxygène de l'air atmosphérique.

Il a été constaté en outre que des résultats comparables étaient également obtenus à l'aide de dérivés de l'anthraline susceptibles d'être également utilisés dans le traitement du psoriasis.

La présente invention a pour objet à titre de produit industriel nouveau une matrice de diffusion polymérique à base d'anthraline ou de l'un de ses dérivés, ladite matrice étant essentiellement constituée d'un ester cellulosique et d'un alkyl ester d'acide gras anhydre comme plastifiant, l'acide gras ayant de 5 à 18 atomes de carbone et le radical alkyl, linéaire ou ramifié, ayant de 3 à 18 atomes de carbone.

Les nombreux essais réalisés ont en effet permis de montrer que seuls les esters cellulosiques associés à un alkyl ester d'acide gras étaient susceptibles de conduire à des matrices de diffusion polymérique permettant d'assurer à la fois une bonne diffusion et une excellente stabilité dans le temps de l'anthraline ou de l'un de ses dérivés.

Parmi les esters cellulosiques particulièrement préférés pour la réalisation de la matrice on doit tout particulièrement citer les acéto-butyrates de cellulose ainsi que les acéto-propionates de cellulose.

De préférence on utilise selon la présente invention des esters de cellulose ayant une viscosité comprise entre 0,038 et 100 poises (déterminée selon la méthode ASTM D 1343 54 T).

Parmi les acéto-butyrates de cellulose on peut en particulier citer ceux vendus par la Société EASTMAN KODAK sous les dénominations CAB 381-05 et CAB 381-20 et parmi les acéto-propionates de cellulose ceux vendus sous les dénominations de CAP 482-05 et de CAP 482-20.

Parmi les alkyl esters d'acides gras susceptibles d'être utilisés comme plastifiants de la matrice on doit tout particulièrement mentionner le myristate d'isopropyle ainsi que le palmitate d'isopropyle.

Les essais effectués à l'aide d'autres agents plastifiants connus n'ont pas permis de donner de résultats satisfaisants en ce qui concerne la conservation et par ailleurs les propriétés physiques du film.

En effet à l'aide des alkyl esters d'acides gras tels que le myristate ou le palmitate d'isopropyle, les films obtenus sont plus souples et moins cassants ce qui facilite leur manipulation, leur application et leur enlèvement.

Selon l'invention le principe actif est présent dans la matrice de diffusion polymérique à l'état sec en une proportion comprise entre 0,1 et 10% en poids.

Le principe actif est essentiellement l'anthraline mais peut être également l'un de ses dérivés tels que son dimère ou tétrahydroxy-1,8,1',8' dianthrone ou l'un des composés décrits dans les demandes de brevets français n°80.22454 et 80.22455.

Il est également possible d'incorporer dans la matrice d'autres ingrédients tels que par exemple de l'acide salicylique, un anti-oxydant, un filtre UV, un conservateur ou un mélange de conservateurs.

La quantité d'anthraline ou de l'un de ses dérivés dans la matrice est bien entendu fonction de la quantité que l'on cherche à administrer mais celle-ci doit être généralement présente en excès de cette quantité.

La matrice de diffusion polymérique selon l'invention est obtenue à partir de solutions dans un solvant organique et plus particulièrement dans l'acétate d'éthyle, de l'anthraline ou de l'un de ses dérivés, de l'ester cellulosique et du plastifiant avec éventuellement certains autres ingrédients tels que ceux énumérés ci-dessus.

Pour la préparation de ces solutions, on peut utiliser les pourcentages suivants:

- anthraline ou l'un de ses dérivés 0,005% à 5%
- ester cellulosique 5 à 30%
- alkyl ester d'acide gras 0,1 à 15%
- solvant organique (acétate d'éthyle) qsp 100%

et éventuellement les pourcentages des ingrédients suivants:

- acide salicylique 0,05 à 1%
- anti-oxydant 0,005 à 0,03%
- filtre solaire 0,1 à 1%
- conservateur 0,05 à 0,5%

Ces solutions sont obtenues en dissolvant tout d'abord l'anthraline ou l'un de ses dérivés dans une partie de l'acétate d'éthyle. A la solution obtenue on ajoute alors l'alkyl ester d'acide gras, par exemple le myristate ou le palmitate d'isopropyle, à laquelle on incorpore ensuite si on le désire l'un des ingrédients tels qu'énumérés ci-dessus, puis l'ester cellulosique dans le complément du solvant.

Le mélange est effectué à froid sous agitation jusqu'à ce qu'il devienne homogène puis on le verse alors dans des moules et on procède à l'évaporation du solvant en vue de former des feuilles de la matrice de diffusion. Les feuilles obtenues peuvent avoir une épaisseur comprise entre 10 et 1.000 microns et être découpées à la taille désirée pour une application topique sur les zones atteintes de psoriasis.

Comme dispositif de maintien des matrices de diffusion sur la peau on peut utiliser par exemple un bandage ou une bande adhésive.

La matrice de diffusion polymérique peut être recouverte d'une feuille de polyéthylène ou d'aluminium ceci en vue d'éviter de tacher les vêtements dans le cas où le film est appliqué pendant une période de longue durée.

La matrice de diffusion peut être conservée dans un emballage plastique (polyéthylène) ou dans un sachet en feuilles d'aluminium.

Lors de l'utilisation l'emballage est ouvert et la matrice de diffusion est alors appliquée selon la méthode décrite ci-dessus.

On peut également utiliser selon l'invention certains dispositifs utilisés pour les tests d'allergie plus connus sous le nom de "PATCH TEST" tel que ceux décrits par exemple dans les brevets américains n°3.212.495 et 4.214.592.

Bien entendu d'autres formes d'application de la matrice peuvent être envisagées selon les techniques connues.

Les essais qui ont été réalisés à l'aide de la matrice de diffusion selon l'invention à base d'anthraline ou de l'un de ses dérivés ont permis de montrer que par libération continue du principe actif il était possible de traiter de façon particulièrement efficace les maladies de la peau et notamment les verrues et le psoriasis.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif plusieurs exemples de préparation des matrices de diffusion selon l'invention à base d'anthraline ou de l'un de ses dérivés.

EXEMPLE 1

Préparation d'une matrice de diffusion polymérique à base d'anthraline.

Dans un récipient approprié on dissout sous agitation 0,2g d'anthraline dans 40cm3 d'acétate d'éthyle. A cette solution on ajoute alors sous agitation 2g de palmitate d'isopropyle puis 12g d'acéto-propionate de cellulose dans environ 46g d'acétate d'éthyle.

L'agitation est poursuivie jusqu'à homogénéisation complète puis l'on verse 10cm3 de la solution dans des moules en Téflon placés horizontalement et ayant une dimension de 100x50mm.

Après séchage à la température ambiante pendant environ 15 heures, les films obtenus sont extraits des moules et leur épaisseur contrôlée. Celle-ci se situe entre environ 88 et 120 microns.

O O

O

Selon le même mode opératoire que décrit ci-dessus à l'exemple 1 des matrices de diffusion ont également été obtenues à l'aide des solutions homogènes suivantes:

EXEMPLE 2

- anthraline 0,3%
- acéto-butyrate de cellulose 1/2 seconde 14%
- myristate d'isopropyle 5%
- acétate d'éthyle qsp 100%

EXEMPLE 3

- anthraline 0,4%
- acéto-butyrate de cellulose 1/2 seconde 16%
- palmitate d'isopropyle 2%
- acide salicylique 0,1%
- agent stabilisant 0,2%
- chlorure de benzalkonium 0,01%
- acétate d'éthyle qsp 100%

EXEMPLE 4

- tétrahydroxy-1,8, 1', 8' dianthrone 0,03%
- myristate d'isopropyle 1,8%
- acéto-propionate de cellulose 20%
- acide salicylique 0,2%
- acétate d'éthyle qsp 100%

Après découpage à une taille appropriée et application des matrices ainsi obtenues à l'aide d'un dispositif du type "Patch Test" sur des zones de peau atteintes de psoriasis on a constaté, après un traitement journalier de quelques semaines, une disparition quasi-totale des plaques érythémato-squameuses démontrant ainsi l'excellente diffusion des principes actifs sur les sites à traiter.

REVENDICATIONS

1. Matrice de diffusion polymérique à base d'anthraline ou de l'un de ses dérivés susceptible d'être utilisée dans le traitement des maladies de la peau et notamment du psoriasis, caractérisée par le fait que ladite matrice est constituée d'un ester cellulosique et d'un alkyl ester d'acide gras anhydre comme plastifiant, l'acide gras ayant de 5 à 18 atomes de carbone et le radical alkyl, linéaire ou ramifié, ayant de 3 à 18 atomes de carbone.

2. Matrice selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'ester cellulosique est pris dans le groupe constitué par les acéto-butyrates de cellulose et les acéto-propionates de cellulose.

3. Matrice selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'ester cellulosique a une viscosité comprise entre 0,038 et 100 poises.

4. Matrice selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'alkyl ester d'acide gras est le myristate ou le palmitate d'isopropyle.

5. Matrice selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient l'anthraline ou l'un de ses dérivés en une proportion comprise entre 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de la matrice.

6. Matrice selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ladite matrice contient en outre des ingrédients tels que l'acide salicylique, un anti-oxydant, un filtre UV, un conservateur ou un mélange de conservateurs.

7. Procédé de préparation d'une matrice de diffusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait qu'il consiste à préparer une solution homogène des ingrédients suivants:

- anthraline ou l'un de ses dérivés 0,005% à 5%
- ester cellulosique 5 à 30%
- alkyl ester d'acide gras 0,1 à 15%
- solvant organique (acétate d'éthyle) qsp 100%

et à verser la solution obtenue dans des moules en vue d'obtenir après évaporation du solvant une matrice de diffusion sous forme d'une feuille.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que la solution contient également au moins un des ingrédients suivants:

- acide salicylique 0,05 à 1%
- anti-oxydant 0,005 à 0,03%
- filtre solaire 0,1 à 1%
- conservateur 0,05 à 0,5%

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 et 8, caractérisé par le fait que les feuilles obtenues ont une épaisseur comprise entre 10 et 1.000 microns.