



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 657 988 A5

⑤ Int. Cl. 4: A 61 K 31/20

**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑲ Numéro de la demande: 3689/83

⑦ Titulaire(s):  
Pierre-Richard Dick, Nice (FR)

⑳ Date de dépôt: 05.07.1983

⑳ Priorité(s): 29.06.1983 FR 83 10735

⑧ Inventeur(s):  
Dick, Pierre-Richard, Nice (FR)

㉑ Brevet délivré le: 15.10.1986

㉒ Fascicule du brevet  
publié le: 15.10.1986

⑨ Mandataire:  
Patentanwalts-Bureau Isler AG, Zürich

④ **Compositions pharmaceutiques dermiques à action prolongée et continue à base d'acides gras essentiels.**

⑦ Les compositions contiennent:  
-des acides gras essentiels (A.G.E.) - 5 à 35% de la  
masse totale - sur un support macromoléculaire solide  
approprié;  
-des régulateurs de diffusion des principes actifs;  
-des stabilisants de matière plastique servant de support, et  
-des agents stabilisants des A.G.E.  
Ces médicaments sont à action prolongée et continue.

## REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique solide à usage dermatique, caractérisée en ce qu'elle contient:

- des acides gras essentiels (A.G.E.) — 5 à 35% de la masse totale — sur un support macromoléculaire solide approprié;
- des régulateurs de diffusion des principes actifs;
- des stabilisants de matière plastique servant de support, et
- des agents stabilisants des A.G.E.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le support macromoléculaire solide est un support thermoplastique additionné d'un plastifiant lui conférant de la souplesse et de la résistance mécanique.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que le support thermoplastique est en matériau pris dans le groupe qui comprend le polyéthylène, le polypropylène, les copolymères d'éthylène et de propylène, les polyacrylates, les polymères vinyliques, les halogénures de vinyle, les acétals de polyvinyle, les composés du type polyvinylidène, les polyuréthanes et les polyaldéhydes, et les plastifiants sont pris dans le groupe qui comprend les esters d'acide phosphorique et notamment le phosphate de tricrésyle, les esters d'acide phtalique et notamment le phtalate de méthyle ou d'éthyle ou de butyle ou d'octyle ou d'éthyl-2 hexyle, les esters d'acide adipique et notamment l'adipate d'éthyle ou de butyle ou d'octyle ou d'éthyl-2 hexyle, les esters d'acide azélaïque, les esters d'acide sébacique et les esters d'acide maléique.

4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les A.G.E. sont sous la forme d'un produit pur composé:

de l'acide linoléique . . . . .	(18:2 ω 6)
et/ou de l'acide γ-linolénique . . . . .	(18:3 ω 6)
et/ou de l'acide arachidonique . . . . .	(20:4 ω 6)
et/ou de l'acide di-homo-γ-linolénique . . . . .	(20:3 ω 6)
et/ou de l'acide α-linolénique . . . . .	(18:3 ω 3)
et/ou de l'acide eicosapentaénoïque . . . . .	(20:5 ω 3)
et/ou de l'acide docosaénoïque . . . . .	(22:6 ω 3)

5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les A.G.E. sont ajoutés sous la forme de l'huile d'origine naturelle animale ou végétale.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les A.G.E. sont inclus sous la forme de leurs esters méthyl-40 et/ou éthylique et/ou propylique et/ou isopropylique et/ou butylique linéaires ou ramifiés.

7. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les régulateurs de diffusion des principes actifs sont pris dans le groupe qui comprend les composés azotés et notamment la benzène-45 sulfonylhydrazine et la trihydrazinotriazine, les composés azoïques et notamment l'azodiisobutyronitrile, le diaminobenzène ou les azodicarbonamides.

8. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les stabilisants des matières plastiques servant de support sont pris dans le groupe qui comprend le stéarate de Ca, l'oxyde de Zn, l'oxyde de Ba, l'oxyde de Cd et les complexes métalliques.

9. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agents stabilisants des A.G.E. sont constitués par des antioxydants pris dans le groupe qui comprend l'alpha tocophérol et ses esters, le phénol ou ses dérivés aromatiques et notamment le butyl-40 hydroxyanisole, le butylhydroxytoluène et les polyphénols et notamment les gallates de propyle, de butyle ou d'octyle.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, des additifs constitués de charges minérales et/ou de colorants et/ou de pigments et/ou de désodorisants.

11. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le support solide est du type éponge ou buvard imbibé d'A.G.E. et introduit dans une enveloppe en matière plastique dont la partie en contact avec la peau est percée de micropores.

12. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le support solide est sous la forme d'une plaquette de carton ou de

buvard absorbante imbibée d'A.G.E. et collée sur une lanière en matière plastique avec un système de fermeture approprié.

13. Dispositifs contenant la composition selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisés en ce qu'ils sont constitués de lanières et/ou de bracelets et/ou de bandeaux et/ou de pastilles et/ou d'anneaux munis des systèmes de fixation ou autoadhésifs.

La présente invention est relative à de nouvelles compositions pharmaceutiques à usage dermatique à action prolongée et continue, à base d'acides gras essentiels (A.G.E.). La nomenclature utilisée ici pour définir ces A.G.E. a été reprise de la littérature courante, telle que: *Matin Press, Peter J. Hartop et Colin Prottey «The Lancet», 6 avril 1974, page 597; British Journal of Dermatology (1976), 94, page 579; Zvi Friedman et al., «Pediatrics», volume 58, 5 novembre 1976, pages 654-654.*

Il est maintenant universellement admis, et notamment depuis les travaux de Burr [J. Biol. Chem. 82 p. 342-345 (1929)], que les A.G.E. sont indispensables pour le règne animal et que leur carence est impliquée dans l'apparition des lésions dermatologiques chez l'homme et chez l'animal. Des rats immatures ou sevrés mis à un régime sans lipides croissent mal, ont une peau squameuse, perdent leurs poils et finissent par mourir, montrant un tableau pathologique complexe. L'addition d'A.G.E. et notamment l'addition d'acide linoléique et arachidonique à leur alimentation prévient ces symptômes, par contre l'addition des acides gras saturés et mono-insaturés n'a aucun effet.

Chez le chien, la carence débute par l'apparition d'une sécheresse cutanée et d'une petite dépilation. Ensuite, elle se manifeste par une desquamation et un eczéma qui se généralisent progressivement à partir de l'abdomen.

On admet actuellement que l'acide linoléique intervient comme élément structural dans les phospholipides membranaires des cellules. Il se trouve sous forme estérifiée en position β sur le glycérol de ces composés. La présence de cet acide linoléique a un rôle important dans l'intégrité de la barrière cutanée. Elle évite les pertes hydriques transépidermiques.

Le rôle de l'acide arachidonique et de l'acide homo-γ-linolénique est tout autre. Ces molécules interviennent comme précurseurs de prostaglandines:

- l'acide arachidonique (20:4 ω 6) est le précurseur de toutes les prostaglandines à deux doubles liaisons;
- l'acide homo-γ-linolénique (20:3 ω 6) est le précurseur de toutes les prostaglandines à une double liaison.

L'organisme animal n'est pas capable de synthétiser ces A.G.E. En effet, les déshydrogénases capables de créer une nouvelle double liaison en ω 6 ou en ω 3 n'existent pas dans le monde animal (elles existent par contre chez les végétaux).

Ce déficit enzymatique limité à une seule étape biochimique empêche la synthèse des AG polyinsaturés des deux séries ω 6 et ω 3. De plus, elle empêche, à partir des A.G.E. en ω 3, la synthèse des A.G.E. en ω 6 et vice versa.

Il est nécessaire d'apporter à l'animal à la fois des A.G.E. en ω 6 et en ω 3. Chez les mammifères, ce sont surtout les A.G.E. en ω 6 qui sont importants.

Ce défaut de synthèse et l'importance biologique de ces molécules obligent l'animal à trouver dans son environnement des sources d'A.G.E.

Il existe deux voies d'entrée de ces composés dans l'organisme: le tube digestif et la peau. C'est Butcher (*Journ. of Investig. Dermatology* 16/1/1973 p. 43-48) qui a montré que l'acide linoléique passe rapidement à travers la barrière cutanée, pénètre dans les cellules de l'épiderme et gagne les capillaires cutanés. Toutefois, après plusieurs années de traitement et des dizaines de milliers d'applications, les praticiens se sont aperçus que l'application locale de fortes doses

d'A.G.E. est tout à fait à déconseiller, car elle entraîne très fréquemment une augmentation sensible de la prolifération des cellules du derme.

C'est précisément pour éviter cet inconvénient très gênant que le titulaire s'est fixé pour but de pourvoir à une nouvelle forme galénique à action prolongée et réglée dans le temps qui répond mieux aux nécessités de la pratique que les pommades, crèmes et lotions, etc., contenant les A.G.E. précédemment connues. En effet, il est maintenant admis que la libération continue de substances actives pendant une durée prolongée se traduit par des avantages pharmacologiques et cliniques très appréciables.

La présente invention a pour objet une nouvelle composition pharmaceutique solide à usage dermique, caractérisée en ce qu'elle contient:

- des acides gras essentiels (A.G.E.) — 5 à 35% de la masse totale — sur un support macromoléculaire solide approprié;
- des régulateurs de diffusion des principes actifs;
- des stabilisants de matière plastique servant de support, et
- des agents stabilisants des A.G.E.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, le support macromoléculaire solide est un support thermoplastique additionné d'un plastifiant lui conférant de la souplesse et de la résistance mécanique.

Selon une modalité particulière de ce mode de réalisation, le support thermoplastique est en matériau pris dans le groupe qui comprend le polyéthylène, le polypropylène, les copolymères d'éthylène et de propylène, les polyacrylates, les polymères vinyliques, les halogénures de vinyle, les acétates de polyvinyle, les composés du type polyvinylidène, les polyuréthanes et les polyaldéhydes, et les plastifiants sont pris dans le groupe qui comprend les esters d'acide phosphorique et notamment le phosphate de tricrésyle, les esters d'acide phtalique et notamment le phtalate de méthyle ou d'éthyle ou de butyle ou d'octyle ou d'éthyl-2 hexyle, les esters d'acide adipique et notamment l'adipate d'éthyle ou de butyle ou d'octyle ou d'éthyl-2 hexyle, les esters d'acide azélaïque, les esters d'acide sébacique et les esters d'acide maléique.

Selon un autre mode de réalisation de l'objet de l'invention, les A.G.E. sont sous la forme d'un produit pur composé:

de l'acide linoléique . . . . .	(18:2 ω 6)	40
et/ou de l'acide γ-linolénique . . . . .	(18:3 ω 6)	
et/ou de l'acide arachidonique . . . . .	(20:4 ω 6)	
et/ou de l'acide di-homo-γ-linolénique . . . . .	(20:3 ω 6)	
et/ou de l'acide α-linolénique . . . . .	(18:3 ω 3)	
et/ou de l'acide eicosapentaénoïque . . . . .	(20:5 ω 3)	45
et/ou de l'acide docosahexaénoïque . . . . .	(22:6 ω 3)	

Selon un autre mode de réalisation de l'objet de l'invention, les A.G.E. sont ajoutés sous la forme de l'huile d'origine naturelle animale ou végétale.

Selon un autre mode de réalisation de l'objet de l'invention, les A.G.E. sont inclus sous la forme de leurs esters (méthylique et/ou éthylique et/ou propylique et/ou isopropylique et/ou butylique) linéaires ou ramifiés.

Selon un autre mode de réalisation de l'objet de l'invention, le régulateur de diffusion des principes actifs (qui agissent par modification de la porosité de la trame plastique) sont pris dans le groupe qui comprend les composés azotés et notamment la benzènesulfonylhydrazine et la trihydrazinotriazine, les composés azoïques et notamment l'azodiisobutyronitrile, le diamino benzène ou les azodicarboxonamides.

Selon encore un autre mode de réalisation de l'objet de l'invention, les stabilisants de matières plastiques servant de support sont pris dans le groupe qui comprend le stéarate de Ca, l'oxyde de Zn, l'oxyde de Ba, l'oxyde de Cd et les complexes métalliques.

Selon un mode particulièrement avantageux de l'objet de l'invention, les agents stabilisants des A.G.E. sont constitués par des antioxydants pris dans le groupe qui comprend l'alpha tocophérol et ses esters, le phénol ou ses dérivés aromatiques et notamment le bu-

tylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène et les polyphénols et notamment les gallates de propyle, de butyle ou d'octyle.

Selon un autre mode de réalisation de l'objet de l'invention on ajoute, en outre, des additifs constitués de charges minérales et/ou de colorants et/ou de pigments et/ou de désodorisants.

Conformément à l'invention, le support solide est du type «éponge» ou «buvard» imbibé d'A.G.E. et introduit dans une enveloppe en matière plastique dont la partie en contact avec la peau est percée de micropores.

Egalement conformément à l'invention, le support solide est sous la forme d'une plaquette de carton ou de buvard absorbante, imbibée d'A.G.E. et collée sur une lanière en matière plastique avec un système de fermeture approprié.

La présente invention a également pour objet des dispositifs contenant les compositions conformes à la présente invention, lesquels dispositifs sont caractérisés en ce qu'ils sont constitués de lanières et/ou de bracelets et/ou de bandeaux et/ou de pastilles et/ou d'anneaux munis des systèmes de fixation ou autoadhésifs.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention vise plus particulièrement les compositions pharmaceutiques dermiques à base d'A.G.E. ainsi que des dispositifs comportant ces compositions permettant la libération continue et réglée de ces substances actives pouvant être utilisés à la fois chez l'homme et chez l'animal afin de prévenir et/ou de guérir les diverses manifestations dermatologiques et les troubles généraux liés à une carence de l'organisme en acides gras essentiels.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de composition, à des exemples de fabrication et à un compte rendu d'essais d'élimination progressive des principes actifs.

Il doit bien être entendu toutefois que ces exemples et compte rendu sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

#### Exemples de compositions

##### Exemple 1:

	Parties en poids
γ-Linolénate de méthyle	18
Adipate d'éthyl-2 hexyle	20
Huile de soja époxydée	5
Stéarate de calcium	3
Oxyde de fer noir	0,5
Silice micronisée	1,5
Copolymère butadiène-acrylonitrile	5
Homopolymère de chlorure de vinyle	47

##### Exemple 2:

Eicosapentaénoate d'éthyle	15
Adipate d'éthyl-2 hexyle	20
Complexe cadmium/barium/zinc	1
Stéarate de calcium	3
Oxyde de fer noir	0,3
Oxyde de fer rouge	0,2
Silice micronisée	1
Alpha tocophérol	1,5
Homopolymère de chlorure de vinyle	58

##### Exemple 3:

Arachidonate d'éthyle	10
γ-Linolénate d'éthyle	5
Linoléate d'éthyle	5
Adipate d'éthyl-2 hexyle	18
Huile de soja époxydée	4
Butylhydroxyanisole	0,1
Butylhydroxytoluène	0,1
Oxyde de fer jaune	0,3

- Parties en poids
- Dioxyde de titane 0,5  
Stéarate de calcium 5  
Copolymère butadiène-acrylonitrile 8  
Homopolymère de P.V.C. 44
- Exemple 4:*  
Huile de foie de morue 25  
Adipate de butyle 15  
Alpha tocophérol 10  
Stéarate de calcium 5  
Copolymère butadiène-acrylonitrile 5  
Carbonate de calcium 10  
Dioxyde de titane 8  
Homopolymère de P.V.C. 1
- Exemple 5:*  
Homo- $\gamma$ -linoléate de méthyle 10  
Eicosapentaénoate d'éthyle 5  
Docosahexaénoate d'éthyle 20  
Phtalate d'éthyl-2 hexyle 5  
Stéarate de calcium 12,5  
Silicate d'aluminium et de magnésium 5  
Oxyde de fer jaune 6  
Alpha tocophérol 0,5  
Homopolymère de P.V.C. 25
- Exemple 6:*  
Distillat d'huile de lin estérifié 15  
Adipate d'éthyl-2 hexyle 30  
Stéarate de calcium 20  
Carbonate de calcium 5  
Oxyde de fer noir 5  
Gallate d'octyle 0,5  
Copolymère butadiène-acrylonitrile 35  
Homopolymère de P.V.C. 49
- Exemple de fabrication:*
- Exemple 7:*  
On utilise la méthode générale d'extrusion à chaud. Les substances sont celles de l'exemple 2.  
Dans un mélangeur approprié équipé d'un chauffage à double paroi, on introduit 38 kg d'homopolymère de P.V.C., 20 kg d'adipate d'éthyl-2 hexyle, 1 kg de complexe cadmium/barium/zinc, 3 kg de stéarate de calcium, 0,3 kg d'oxyde de fer noir, 0,2 kg d'oxyde de fer rouge.  
On agite le mélange pendant 30 mn en chauffant la poudre à 80-85° C, puis on laisse refroidir sous agitation. Lorsque la masse est à 30° C environ, on introduit dans l'ordre: 1,5 kg d'alpha tocophérol, 1 kg de silice micronisée, 20 kg de polymère de P.V.C. et 15 kg d'eicosapentaénoate d'éthyle. On agite pendant 15 minutes environ.  
La poudre obtenue, de couleur brun uniforme, est immédiatement introduite dans la trémie d'alimentation d'une extrudeuse à vis. En sortie de filière, la lanière obtenue est refroidie par immersion dans un bac d'eau froide puis automatiquement coupée à la longueur désirée.
- Les paramètres d'extrusion: température de filière, vitesse et pression d'extrusion, sont fixés de façon à obtenir une lanière uniforme en aspect et en dimensions. La section de la lanière est fixée par les cotes de la filière qui sont, à titre d'exemple, de 10 mm de large sur 3 mm d'épaisseur. La lanière plastique est thermosoudée sur une bande de P.V.C. de 14 mm de large et présentant à ses extrémités un système de fixation type autoadhésif.  
Le dispositif final est roulé et conditionné en sachets soudés à triple épaisseur (P.V.C.-aluminium-papier). Les dimensions du dispositif permettent sa fixation soit au poignet soit à la cheville de l'homme.
- Exemple 8:*  
On utilise la méthode générale de moulage à chaud. Les substances sont celles de l'exemple 5.  
On mélange intimement et à 70° C 12,5 kg de phtalate d'éthyl-2 hexyle, 5 kg de stéarate de calcium, 6 kg de silicate d'aluminium et de magnésium, 0,5 kg d'oxyde de fer jaune et 55 kg d'homopolymère de P.V.C.  
Après 30 minutes, on laisse refroidir la poudre à température ambiante et on ajoute, sous agitation: 1 kg d'alpha tocophérol, 10 kg d'homo- $\gamma$ -linoléate de méthyle, 5 kg d'eicosapentaénoate d'éthyle, 5 kg de docosahexaénoate d'éthyle.  
Le mélange, de couleur jaune est ensuite formé à chaud dans des moules permettant la réalisation de pastilles ovales de 2 mm d'épaisseur, de 15 mm de petit diamètre et 30 mm de grand diamètre.  
Elles sont fixées par collage sur un ruban adhésif et conditionnées en sachets soudés.
- Exemple 9:*  
Les lanières obtenues dans l'exemple 7 sont coupées à la longueur de 60 cm et munies d'une boucle rivetée à l'une des extrémités. Elles peuvent être fixées au cou d'animaux familiers (chien ou chat).
- Compte rendu d'essais d'élimination:*  
Les dispositifs obtenus à l'exemple 7 sont fixés aux poignets de 20 personnes volontaires et portés pendant 10 semaines consécutives.  
Un examen de tolérance montre que sur cette période aucun signe d'irritation ou d'allergie n'est relevé chez chacun des sujets. Par ailleurs, aucun suintement excessif de la trame plastique n'est observé.  
Les contrôles d'élimination sont effectués chaque semaine et portent sur l'analyse de deux dispositifs.  
La substance active: l'eicosapentaénoate d'éthyle restant dans la matrice P.V.C. est analysée suivant le protocole ci-après:  
— dissolution par du tétrahydrofurane de 1 g de lanière,  
— précipitation du chlorure de polyvinyle par l'hexane,  
— après filtration, l'éluat organique contenant à la fois l'eicosapentaénoate d'éthyle et le plastifiant (l'adipate d'éthyl-2 hexyle) est analysé par chromatographie en phase aqueuse.  
La détermination qualitative et quantitative est effectuée par comparaison des temps de rétention et des aires des pics détectés par rapport à une solution témoin.  
Le tableau ci-après regroupe les valeurs portant sur les quantités restantes d'eicosapentaénoate d'éthyle exprimées par gramme de lanière active ( $R_{mg}$ ) ainsi que la teneur en mg calculée éliminée par jour ( $T_{mg}$ ) et par gramme de matière plastique.

Tableau I

Temps semaine	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$R_{mg}^*$	152	141	125	103	85	67	51	40	29	18	10,5
$T_{mg}$	—	1,57	2,28	3,14	2,57	2,57	2,28	1,57	1,57	1,57	1,07

\* La quantité initiale (temps T = 0) d'eicosapentaénoate d'éthyle est de 152 mg par g de matière plastique.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en œuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite; elle

en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.