



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1000153A4

NUMERO DE DEPOT : 8700409

Classif. Internat.: A61K C07H

Date de délivrance : 31 Mai 1988

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 15 Avril 1987 à 15h05
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : L'OREAL Société Anonyme
rue Royale, 14 Paris(FRANCE)

représenté(e)(s) par : DELLERE Robert, BUREAU VANDER HAEGHEN, Avenue de la
Toison d'Or, 63 - 1060 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes
annuelles, pour : COMPOSITION ANTI-ACNEIQUE STABLE A BASE D' ERYTHROMYCINE.

INVENTEUR(S) : Laugier Jean-Pierre, 22 rue des Gouttières, Antony (FR); Renault
Béatrice, 25 rue du Dr. Decorse, St-Maurice (FR)

Priorité(s) 16.04.86 LU LUA 86393

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité
de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 31 Mai 1988
PAR DELEGATION SPECIALE :
DIRECTEUR DE L'OFFICE DE LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE



L. WUYTS

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BE 8700409
BO 211

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28/01/88
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0043738	13-01-82	JP-A- 57081408	21-05-82
		AU-A- 7272081	14-01-82
		CA-A- 1165240	10-04-84
		AU-B- 544969	27-06-85
GB-A- 1133800		Aucun	
FR-A- 2378523	25-08-78	DE-A, C 2802924	27-07-78
		BE-A- 876157	03-09-79
		GB-A- 1594314	30-07-81
AU-B- 549271	23-01-86	Aucun	
FR-A- 2550940	01-03-85	GB-A, B 2145627	03-04-85
		DE-A- 3431755	14-03-85
		JP-A- 60078914	04-05-85
		LU-A- 84979	24-04-85
		US-A- 4608392	26-08-86
US-A- 4261982	14-04-81	EP-A, B 0001871	16-05-79
		JP-A- 54106485	21-08-79
		AU-A- 4143678	17-05-79
		CA-A- 1113460	01-12-81
		AU-B- 525546	11-11-82
FR-A- 2381522	22-09-78	NL-A- 7801939	29-08-78
		BE-A- 863935	14-08-78

EPO FORM P063

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

Composition anti-acnéique stable à base d'érythromycine

La présente invention a pour objet une composition stable, à base d'érythromycine, pour le traitement de l'acné par voie topique.

Plus particulièrement, la composition est destinée au traitement des acnés à prédominance papulo-pustuleuse et des acnés polymorphes à composante inflammatoire.

L'acné qui touche plus particulièrement les sujets jeunes de 14 à 30 ans environ se manifeste par l'apparition sur le visage, le cou et éventuellement le dos et la poitrine de boutons, de points noirs ou de pustules.

Cette manifestation de l'acné résulte de l'hyperkératinisation du conduit des glandes sébacées provoquant un rétrécissement du passage de telle sorte que le sébum ne peut librement s'écouler et forme ainsi un milieu propice à une prolifération bactérienne.

Les bactéries ne sont généralement pas considérées comme jouant un rôle primordial dans l'origine de l'acné mais leur importance est essentiellement due au fait qu'elles sont susceptibles de rompre les conduits des glandes sébacées et libérer ainsi des acides gras irritants provoquant des phénomènes d'inflammation locaux.

Du fait de cette action des bactéries présentes dans le sébum, différents antibiotiques ont été proposés dans des préparations par voie topique, en particulier l'érythromycine.

L'application topique d'érythromycine permet en effet d'agir très efficacement contre l'acné, car cet antibiotique inhibe les enzymes lipolytiques produits par les principaux germes responsables des manifestations de l'acné à savoir plus particulièrement Corynebactérium acnés et Propionibactérium granulosum présents à la surface de la peau et considérés comme étant les principaux agents responsables des manifestations de l'acné.

En agissant par inhibition des enzymes lipolytiques on

évite ainsi la coupure hydrolytique des triglycérides normaux du sébum ce qui permet d'empêcher la formation d'acides gras à chaîne longue qui sont à l'origine des phénomènes d'inflammation typique des lésions de l'acné.

5 L'utilisation de l'érythromycine par rapport à d'autres antibiotiques présente l'avantage particulier de ne pas donner naissance à des phénomènes allergiques en application par voie topique.

10 Néanmoins l'emploi de l'érythromycine par voie topique soulève deux difficultés à savoir, d'une part sa faible pénétration à travers la peau et d'autre part son manque de stabilité en solution.

15 En effet l'érythromycine en solution se dégrade rapidement à la température ambiante en donnant naissance à l'érythromycine A-énol-éther et/ou à l'anhydro-érythromycine, ces produits de dégradation favorisant la naissance de souches résistantes à l'érythromycine.

20 L'amélioration de la stabilité et de la pénétration de l'érythromycine a fait l'objet, ces dernières années, de nombreuses études et différentes solutions ont été proposées à ce sujet.

Ainsi le brevet britannique n°1.152.644 décrit des compositions stables d'érythromycine dans une huile ayant de 8 à 18 atomes de carbone et un indice d'iode inférieur à 42.

25 Si de telles compositions dans une base lipophile présentent une meilleure stabilité, celles-ci ne sont pas totalement satisfaisantes car elles ne permettent pas une libération convenable de l'antibiotique. Par ailleurs l'utilisation d'excipients gras n'est pas particulièrement recherchée dans le traitement thérapeutique de l'acné.

30 Le brevet US n°4.000.263 décrit une solution à base d'érythromycine présentant une bonne stabilité au stockage, l'érythromycine étant en solution dans un véhicule constitué de propylèneglycol, d'alcool éthylique et d'alcool laurique polyoxyéthyléné.

35 Le brevet français n°77.07785 décrit des compositions pour

le traitement local de l'acné contenant de l'érythromycine ainsi qu'un excipient favorisant la pénétration, ce dernier étant le diméthylsulfoxyde, le chloroforme ou un ester d'alkyle additionné d'un composé hydratant tel que la glycérine, un glycol ou un autre polyalcool.

Le brevet français n°77.32761 ainsi que la demande de brevet européen n°80.20929 (0027286) décrivent des compositions antimicrobiennes dans le traitement de l'acné, l'érythromycine étant associée à un agent pénétrant, ce dernier étant un alcool gras ou un ester d'acide gras, la composition contenant en outre un alcool de préférence l'éthanol et éventuellement du mono-oléate de glycérol.

Enfin on peut également citer le brevet US n°4.469.684 qui décrit une composition pharmaceutique par voie topique stable au stockage contenant de l'érythromycine sous forme de son sel de zinc dans du t-butanol.

Comme le montre l'analyse de l'art antérieur, les solutions qui ont été proposées tendent soit à améliorer la stabilité, soit à favoriser la pénétration mais jusqu'à ce jour, il n'a pas été proposé une composition par voie topique ayant à la fois une bonne stabilité dans le temps, une bonne pénétration ainsi qu'une bonne tolérance cutanée.

Après une étude systématique de nombreux composés, on vient maintenant de constater de façon tout à fait surprenante que ces objectifs pouvaient être atteints en utilisant soit le monométhyléther du propylène-glycol soit le monométhyléther de dipropylèneglycol.

La présente invention a pour objet une composition anti-acnéique stable, à base d'érythromycine destinée à une application par voie topique, cette composition contenant une quantité thérapeutiquement active d'érythromycine base dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable comprenant de 20 à 99,5% de monométhyléther de propylèneglycol ou de dipropylèneglycol.

Le monométhyléther du propylèneglycol ou méthoxypropanol peut se présenter sous deux formes isomériques à savoir d'une part

la forme α ou méthoxy-1 propanol-2 et d'autre part la forme β ou méthoxy-2 propanol-1.

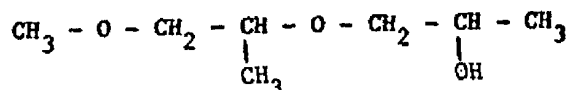
Les méthodes de préparation industrielles conduisent généralement à un mélange de ces isomères dans lequel l'isomère α est largement prépondérant généralement supérieur à 90%, le reste étant constitué par l'isomère β .

Comme méthoxypropanol particulièrement approprié pour constituer le véhicule des compositions selon l'invention, on peut utiliser le produit commercial vendu par la Société DOW Chemical sous la dénomination de "DOWANOL PM" qui est un mélange d'au moins 95% en poids de l'isomère α .

Les caractéristiques physiques du DOWANOL PM sont les suivantes:

Point d'ébullition : 119-120°C
 Densité à 25°C : 0,917-0,919
 Indice de réfraction (25°C) : 1,402
 Viscosité : 1,86 (centistokes) à 25°C.

Comme monométhyléther de dipropylèneglycol on peut utiliser le produit commercial vendu par la Société DOW Chemical sous la dénomination de "DOWANOL DPM" qui peut se présenter sous forme d'un mélange d'isomères dont l'isomère suivant est prépondérant:



Les caractéristiques physiques du Dowanol DPM sont les suivantes:

Point d'ébullition : 188-190°C
 Densité à 25°C : 0,948-0,951
 Indice de réfraction (25°C) : 1,419
 Viscosité : 3,57 (centistokes) à 25°C.

L'effet stabilisant du monométhyléther du propylèneglycol et du dipropylèneglycol a pu être mis en évidence à la suite de nombreux essais de stabilité effectués sur différents solvants par chromatographie sur couche mince, haute performance (HPLC) sur plaque de silice.

Ces études de stabilité ont permis de montrer que

contrairement aux éthers de l'éthylène et du diéthylèneglycol et
contrairement au propylèneglycol lui-même, le monométhyléther de
propylèneglycol et le monométhyléther de dipropylèneglycol
permettaient de conduire à des solutions stables d'érythromycine
5 douées par ailleurs d'une excellente tolérance cutanée.

La concentration en érythromycine base dans les
compositions selon l'invention peut être variable selon la nature
des lésions acnéiques à traiter mais est en général de l'ordre de
0,5 à 6% et de préférence de 1,5 à 5% par rapport au poids total de
10 la composition. Bien que l'on puisse employer le
monométhyléther de propylène ou de dipropylèneglycol comme seul
véhicule, on préfère selon une première forme de réalisation de
l'invention les utiliser en mélange avec au moins un alcool
aliphatique inférieur tel que l'éthanol ou l'isopropanol.

15 Selon cette forme de réalisation, les compositions sont
constituées de:

- Erythromycine base: 0,5 à 6%
- Alcool : 15 à 79,5%
- Monométhyléther de propylèneglycol ou de
20 dipropylèneglycol: 20 à 80%.

Selon une autre forme de réalisation préférée de
l'invention, le véhicule contient en outre au moins un triglycéride
d'acides gras ou un glycéride d'acides gras polyoxyéthyléné. Selon
cette autre forme de réalisation, les compositions sont constituées
25 de:

- Erythromycine base: 0,5 à 6%
- Alcool: 15 à 69,5%
- Triglycéride d'acides gras ou glycéride d'acides gras
polyoxyéthyléné : 10 à 40%
- Monométhyléther de propylèneglycol ou de
30 dipropylèneglycol: 20 à 74,5%.

Les triglycérides d'acides gras sont de préférence des
triglycérides d'acides gras saturés d'origine végétale ayant de 6 à
12 atomes de carbone.

35 La répartition des acides gras dans le triglycéride est de

préférence la suivante:

- Acide caproïque (C_6) : 3%
- Acide caprylique (C_8) : 50 à 80%
- Acide caprique (C_{10}) : 15 à 45%
- Acide laurique (C_{12}) : 5%.

5

Parmi les triglycérides d'acides gras utilisables dans les compositions on peut citer ceux vendus par la Société DYNAMIT NOBEL sous les dénominations de "MIGLYOL 810" et "MIGLYOL 812".

10 Parmi les glycérides d'acides gras polyoxyéthylénés qui peuvent être utilisés en remplacement des triglycérides d'acides gras ou en mélange avec ceux-ci on peut citer ceux vendus par la Société GATTEFOSSE sous les dénominations suivantes:

"LABRAFIL WL 1318 CS (glycérides isostéariques polyoxyéthylénés) - "LABRAFIL M 1944 CS" (glycérides oléiques polyoxyéthylénés) - "LABRAFIL M 1980 CS" ou "LABRAFIL M 2700 CS" (glycérides oléiques polyoxyéthylénés) - "LABRAFIL M 2125 CS" (glycérides oléiques et linoléiques polyoxyéthylénés - "LABRAFIL WL 2609 BS" (glycérides oléolinoléiques polyoxyéthylénés) - "LABRAFIL M 2130 CS" (glycérides lauropalmitostéariques polyoxyéthylénés) et le "LABRASOL" (glycérides d'acide en C_8 - C_{10} polyoxyéthylénés).

20

Les compositions selon l'invention telles que décrites ci-dessus sont anhydres et se présentent sous forme de lotions plus ou moins fluides qui sont faciles à appliquer sur les lésions acnéiques.

25

Si l'on souhaite obtenir des gels, on additionne de 0,1 à 5% en poids d'un agent épaississant tel que par exemple des dérivés cellulosiques tels que la méthylcellulose, l'hydroxyméthyl cellulose, l'hydroxyéthylcellulose ou l'hydroxypropylcellulose.

30

Divers ingrédients peuvent également être introduits dans les compositions, par exemple des huiles, des cires ainsi que tout autre ingrédient des compositions pour une application topique dans la mesure où ceux-ci n'influent pas sur la stabilité ou la

pénétration de l'érythromycine.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de compositions selon l'invention sous forme de lotions et de gels.

EXEMPLES

1. LOTIONS

5
10
A) - Erythromycine base..... 2%
- Méthoxypropanol..... 49%
- Isopropanol..... 49%

15
B) - Erythromycine base..... 2%
- Méthoxypropanol..... 20%
- Triglycérides des acides
caprylique et caprique
"MIGLYOL 812"..... 20%
- Isopropanol..... 58%

20
25
C) - Erythromycine base..... 2%
- Monométhyléther du dipropylène-
glycol..... 20%
- Glycérides lauropalmito stéariques
polyoxyéthylénés "LABRAFIL
M 2130 CS"..... 20%
- Ethanol..... 58%

Les lotions ci-dessus obtenues sont fluides et résultent du mélange sous agitation mécanique des divers ingrédients.

30
Par application sur des lésions acnéiques, à raison d'environ 2 à 5mg/cm² deux à trois fois par jour pendant 5 à 10 semaines, on observe une nette diminution du nombre des lésions acnéiques et des phénomènes d'inflammation.

Les lotions sont particulièrement stables dans le temps et ne nécessitent aucune condition particulière de stockage.

2) GELS

5 D) - Erythromycine base..... 2%
 - Méthoxypropanol..... 36,5%
 - Hydroxypropylcellulose..... 1,5%
 - Ethanol absolu..... 60%

10 E) - Erythromycine base..... 2%
 - Méthoxypropanol..... 25,5%
 - Triglycérides des acides
 caprylique et caprique
 "MIGLYOL 812"..... 23%
 - Hydroxypropylcellulose..... 1,5%
 - Ethanol absolu..... 48%

15 Les gels ci-dessus sont obtenus par mélange sous agitation
 des différents ingrédients. Ces gels du fait de leur consistance
 conviennent parfaitement à une application limitée aux seules zones
 des lésions acnéiques à traiter.

20 Ces gels sont d'une grande stabilité, aucune diminution
 notable de l'activité n'ayant été observée après plus de six mois
 de stockage à température ambiante (20-25°C).

On observe après traitement d'environ trois mois, à raison
 de deux applications par jour, la disparition quasi totale des
 lésions acnéiques.

25 Préalablement à l'application des lotions et gels selon
 l'invention il est souhaitable de procéder à un lavage léger de la
 peau avec un savon non alcalin et peu détergent.

30

REVENDICATIONS

1. Composition anti-acnéique stable, à base d'érythromycine, pour une application par voie topique, caractérisée par le fait qu'elle contient une quantité thérapeutiquement active
5 d'érythromycine base dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable comprenant de 20 à 99,5% en poids de monométhyléther de propylène-glycol ou de dipropylèneglycol.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,5 à 6% et de préférence de 1,5 à 5%
10 en poids d'érythromycine.

3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisée par le fait qu'elle contient de:

- 0,5 à 6% d'érythromycine,
- 15 à 79,5% d'un alcool aliphatique inférieur,
- 15 - 20 à 80% de monométhyléther de propylèneglycol ou de dipropylèneglycol.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait qu'elle contient de:

- 0,5 à 6% d'érythromycine,
- 20 - 15 à 69,5% d'un alcool aliphatique inférieur,
- 10 à 40% d'un triglycéride d'acides gras et/ou d'un glycéride

- d'acides gras polyoxyéthyléné,
- 20 à 74,5% de monométhyléther de propylèneglycol ou de dipropylèneglycol.
- 25

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 et 4, caractérisée par le fait que l'alcool aliphatique inférieur est l'éthanol ou l'isopropanol.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre un
30 agent épaississant en une proportions de 0,1 à 5% en poids.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée par le fait que l'agent épaississant est l'hydroxypropylcellulose.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8700409

B0 211

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
Y	EP-A-0 043 738 (PROCTER & GAMBLE) * Page 11, ligne 19 - page 13, ligne 19; revendications 1,8; page 22, ligne 28 - page 23, ligne 13 *	1-7	
Y	GB-A-1 133 800 (ICI) * Revendications 1,4,5,7,8 *	1-7	
Y	FR-A-2 378 523 (C. GRUPPER) * En entier *	1-7	
Y	AU-B- 549 271 (EVANS et al.) * en entier *	1-7	
A	FR-A-2 550 940 (L'OREAL) * En entier *	1-7	
A	US-A-4 261 982 (PROCTER & GAMBLE) * En entier *	1-7	
A	FR-A-2 381 522 (BASF) * En entier *	1-7	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			A 61 K C 07 H
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
08-01-1988		FISCHER J.P.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM ISO 03.82 (P0449)