



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 658 388 A5

⑤① Int. Cl.4: A 61 K 31/39

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

②① Numéro de la demande: 1731/84

②② Date de dépôt: 05.04.1984

③① Priorité(s): 06.04.1983 LU 84734

②④ Brevet délivré le: 14.11.1986

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 14.11.1986⑦③ Titulaire(s):
L'OREAL, Paris 8e (FR)⑦② Inventeur(s):
Koulbanis, Constantin, Paris (FR)
Le Foyer de Costil, Carol, Paris (FR)
Ayache, Liliane, Paris (FR)⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève⑤④ **Composition anti-acnéique à base de thioxolone et d'au moins un autre principe actif.**

⑤⑦ La composition se caractérise par le fait qu'elle contient de la thioxolone et au moins un autre principe actif pris dans le groupe constitué par l'acide palmitoyl collagénique, l'acide 18- β glycyrrhétinique, l'allantoïne, l' α -bisabolol, un hydrolysate de lactalbumine, des extraits de mucopolysaccharides et un extrait de meristem.

REVENDECATIONS

1. Composition pour le traitement local de l'acné à base de tioxolone ou hydroxy-6 benzoxathiol-1,3 one-2, caractérisée par le fait qu'elle contient de la tioxolone et au moins un autre principe actif pris dans le groupe constitué par l'acide palmitoyl collagénique, l'acide 18- β glycyrrhétinique, l'allantoïne, l' α -bisabolol, un hydrolysat de lactalbumine, des extraits de mucopolysaccharides et un extrait de méristème.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la concentration en tioxolone est comprise entre 0,1 et 1%, de préférence entre 0,4 et 0,6%, et celle du principe actif entre 0,1 et 15% en poids par rapport au poids total de la composition.

3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que l'acide palmitoyl collagénique est présent à une concentration comprise entre 2 et 15% en poids par rapport au poids total de la composition.

4. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que l'acide 18- β glycyrrhétinique est présent à une concentration comprise entre 0,1 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

5. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que l'allantoïne est présente à une concentration comprise entre 0,5 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

6. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que l' α -bisabolol est présent à une concentration comprise entre 0,5 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

7. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que l'hydrolysat de lactalbumine est présent à une concentration comprise entre 0,5 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

8. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que les extraits de mucopolysaccharides sont présents à une concentration comprise entre 0,1 et 3,5% en poids.

9. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que l'extrait de méristème est présent à une concentration comprise entre 1 et 10% en poids.

10. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous la forme d'une pommade, d'une émulsion, d'une lotion ou d'un gel.

11. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre des agents conservateurs, des pigments, des humectants, des charges ou des filtres U.V.

La présente invention a pour objet une nouvelle composition antiacnéique à base de tioxolone (Dénomination Commune Internationale) en association avec au moins un autre principe actif permettant l'obtention d'un effet de synergie ainsi que de complémentarité dans le traitement de l'acné.

L'acné qui se manifeste plus particulièrement chez les sujets jeunes de 14 à 30 ans environ a pour origine essentielle un désordre hormonal se manifestant par l'apparition sur le visage, le cou et éventuellement le dos et la poitrine de boutons, de points noirs ou de pustules, les glandes sébacées étant sous le contrôle direct du système hormonal androgène.

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.

Divers agents thérapeutiques sont préconisés dans le traitement de l'acné en vue de prévenir l'obstruction du conduit folliculaire ou

pour agir à l'égard des infections bactériennes provoquant les phénomènes d'inflammation.

Les agents thérapeutiques qui permettent de prévenir l'obstruction du conduit folliculaire sont connus sous le nom d'agents kératolytiques et parmi ceux-ci on peut citer le soufre, le résorcinol, l'acide salicylique, le peroxyde de benzoyle et la tioxolone.

Dans le traitement de l'acné, la tioxolone s'est avérée être un agent kératolytique puissant, doué également de propriétés antiseborrhéiques, antibactériennes et antifongiques, mais présente néanmoins certains effets secondaires de telle sorte que son utilisation ne peut être prescrite chez certains sujets.

En effet, la tioxolone est particulièrement irritante et provoque des sensations de cuissons et des phénomènes de démangeaisons même lorsqu'elle est appliquée à des concentrations relativement faibles. Par ailleurs, la peau devient sèche et il est nécessaire d'avoir recours à l'application de produits gras en cours de traitement.

Afin d'éviter ces inconvénients, notamment les phénomènes d'irritation, il a déjà été proposé d'associer la tioxolone à certains agents tels, par exemple, l'hydrocortisone mais de telles compositions, si elles permettent de réduire les temps de traitement par effet de synergie, ne conduisent cependant pas à des résultats totalement satisfaisants, notamment du fait des effets secondaires de l'hydrocortisone, tel l'amincissement de l'épiderme.

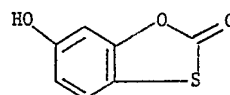
La présente invention se propose de fournir une nouvelle composition antiacnéique contenant en tant qu'agent antiseborrhéique et kératolytique de la tioxolone ainsi qu'un autre principe actif susceptible de conférer un effet de synergie ainsi que de complémentarité dans le traitement de l'acné.

La présente invention a pour objet une nouvelle composition pour le traitement local de l'acné à base de tioxolone et d'au moins un autre principe actif pris dans le groupe constitué par l'acide palmitoyl collagénique, l'acide 18- β glycyrrhétinique, l'allantoïne, l' α -bisabolol, un hydrolysat de lactalbumine, des extraits de mucopolysaccharides et un extrait de méristème.

Ces différents principes actifs permettent d'agir de façon favorable sur l'action irritante de la tioxolone, de sorte que les compositions selon l'invention peuvent être appliquées sans précaution particulière et sans qu'il soit nécessaire que le traitement soit exécuté sous surveillance médicale.

Selon l'invention, la concentration en tioxolone est comprise entre 0,1 et 1%, de préférence entre 0,4 et 0,6% et celle du principe actif entre 0,1 et 15% en poids selon la nature du principe actif.

La tioxolone est un composé correspondant à la formule suivante:



de nomenclature hydroxy-6 benzoxathiol-1,3 one-2 antérieurement décrit de façon erronée comme étant le dérivé hydroxy-4.

Ce composé de formule brute: $C_7H_4O_3S$ (poids moléculaire: 168) se présente sous forme de cristaux, de point de fusion $\approx 160^\circ C$, insolubles dans l'eau mais solubles dans l'éthanol, l'isopropanol, le propylène glycol et l'éther.

L'acide palmitoyl collagénique est une substance obtenue par association de l'acide palmitique avec des fractionnements de collagène de peaux animales et plus particulièrement par action du chlorure de palmitoyle sur des collagènes préalablement hydrolysés par voie chimique ou enzymatique.

L'acide palmitoyl collagénique se présente sous la forme d'un solide cireux insoluble dans l'eau, partiellement soluble dans les solvants usuels, dont le point de fusion se situe entre 65 et $75^\circ C$ selon la dimension des peptides liés au groupe carbonyle issu du groupe carboxyle de l'acide gras.

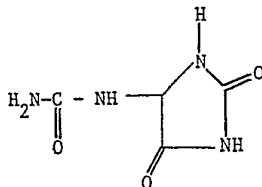
L'acide palmitoyl collagénique utilisé selon l'invention est plus particulièrement décrit dans le brevet français N° 1.431.698.

Sa concentration dans la composition antiacnéique selon l'invention est de préférence comprise entre 2 et 15% en poids par rapport au poids total de la composition.

L'acide glycyrrhétinique (ou énoxolone) sous forme 18-β est un acide naturel extrait des racines de réglisse de formule brute: $C_{30}H_{46}O_4$ (poids moléculaire: 470) et de point de fusion 296° C.

Selon l'invention, l'acide 18-β glycyrrhétinique est de préférence utilisé à une concentration comprise entre 0,1 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

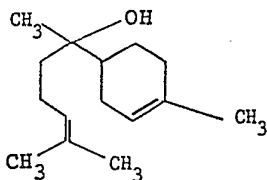
L'allantoïne (ou uréido-5 hydantoïne) correspond à la formule suivante:



Formule brute: $C_4H_6N_4O_3$ (poids moléculaire: 158).

L'allantoïne est utilisée dans la composition antiacnéique selon l'invention à une concentration de préférence comprise entre 0,5 et 3% par rapport au poids total de la composition.

L'α-bisabolol est un alcool sesquiterpénique tertiaire non saturé monocyclique de formule:



Formule brute: $C_{15}H_{26}O$ (poids moléculaire: 222).

C'est un liquide visqueux, incolore à faiblement jaunâtre dont l'huile essentielle de la camomille peut en contenir jusqu'à 50% de la forme (–)-α-bisabolol.

La composition antiacnéique selon l'invention contient de préférence de 0,5 à 5% en poids d'α-bisabolol par rapport au poids total de la composition.

L'hydrolysate de lactalbumine est constitué pour l'essentiel de peptides dont le poids moléculaire s'échelonne entre 200 et 5000 et qui s'y trouvent essentiellement sous forme libre et également sous forme d'agréats solubles, cet hydrolysate ne contenant que de très faibles proportions de peptides supérieurs et d'acides aminés libres.

Cet hydrolysate est obtenu par action d'une endopeptidase susceptible de couper les liaisons peptidiques spécifiques, en particulier à l'intérieur des chaînes polypeptidiques, comme par exemple la trypsine et/ou la chymotrypsine enzymatiquement pures.

La composition de l'hydrolysate, en fonction de la lactalbumine de départ, peut varier dans les limites suivantes exprimées en % pondéraux:

- azote total: 5 à 15
- lactose: 0,1 à 18
- cendres: 2 à 7
- graisse: 0,1 à 6
- eau: 1 à 4

Le pH de l'hydrolysate est habituellement de l'ordre de 6,5 à 8, de préférence entre 6,5 et 7,5.

La préparation de l'hydrolysate de lactalbumine tel que défini ci-dessus est décrite dans le brevet français N° 79.00952.

Selon l'invention, la composition antiacnéique contient de préférence de 0,5 à 5% en poids d'hydrolysate de lactalbumine.

Les mucopolysaccharides entrent dans la constitution du protoplasme, du tissu conjonctif et des membranes tissulaires ou bactériennes à côté des protéines auxquelles ils sont le plus souvent intimement associés sous forme de glycoprotéides ou de mucoïdes. Les mucopolysaccharides utilisés dans la composition selon l'invention résultent de l'extraction de peaux de différentes origines, notamment de peau embryonnaire de veau, d'aïlons de requin, d'ancre pylorique de porc, etc.

Ces mucopolysaccharides se présentent sous la forme d'une poudre blanchâtre soluble dans l'eau dont les poids moléculaires peuvent varier entre 500 000 et 1 250 000.

Parmi les mucopolysaccharides susceptibles d'être utilisés selon l'invention, on peut en particulier mentionner ceux obtenus par les procédés décrits dans le brevet US N° 3.887.703 et le brevet français N° 76.35644.

Les mucopolysaccharides sous forme d'extrait sec sont de préférence présents dans la composition antiacnéique, selon l'invention, à une concentration comprise entre 0,1 et 3,5% en poids par rapport au poids total de la composition.

L'extrait de méristème est un extrait soluble à l'eau provenant des pointes de racines d'arbres à feuilles (angiospermes) et se présentant sous la forme d'un liquide brun foncé de faible odeur mais caractéristique.

Selon l'invention, la composition antiacnéique contient de 1 à 10% en poids de l'extrait de méristème sous la forme d'une solution aqueuse à 0,4% en poids d'extrait pur, cette solution ayant un pH compris entre 6 et 7 et un indice de réfraction (n_D^{20}) compris entre 1,310 et 1,360.

La composition antiacnéique selon l'invention peut se présenter sous différentes formes, notamment sous la forme d'une pommade, d'une émulsion, d'une lotion ou d'un gel.

Le terme «pommade» couvre des formulations comprenant des bases oléagineuses absorbables, par exemple la vaseline, la lanoline, les polyéthylène glycols ainsi que leurs dérivés et leurs mélanges.

Ces pommades peuvent être préparées par dispersion de la tioxolone et du composé actif qui, lui, est associé dans une base convenable telle que la vaseline, la lanoline, les polyéthylène glycols et leurs dérivés et leurs mélanges. La tioxolone et le composé actif sont finement divisés au moyen d'un broyeur à colloïdes en utilisant par exemple la vaseline liquide légère comme agent de lévigation avant la dispersion dans la base pour pommades.

Les émulsions, qu'elles soient du type huile-dans-l'eau ou eau-dans-l'huile, sont préparées en dispersant la tioxolone dans la phase aqueuse, et le composé actif qui lui est associé est dispersé, en fonction de son affinité, soit dans la phase grasse soit dans la phase aqueuse avant la mise en émulsion.

Le rapport en poids de la phase grasse à la phase aqueuse est généralement compris entre 95:5 et 25:75.

Parmi les différentes huiles susceptibles de constituer la phase grasse, on peut utiliser divers produits tels que:

- des huiles animales comme la lanoline, le perhydrosqualène,
- des huiles végétales comme l'huile d'amande douce, l'huile d'avocat, l'huile de ricin, l'huile d'olive, l'huile de pépins de raisin, l'huile d'œillette, l'huile de colza, l'huile d'arachide, l'huile de maïs, l'huile de noisette, l'huile de jojoba, l'huile de carthame, l'huile de germes de blé, le beurre de karité et la graisse de *Shorea robusta*,
- des huiles minérales, par exemple l'huile de paraffine,
- des huiles de silicone solubles dans les autres huiles.

On peut également utiliser certains produits synthétiques tels que par exemple des esters saturés et, notamment, le palmitate d'isopropyle, le myristate d'isopropyle, de butyle et de cétyle, le stéarate d'hexadécyle, le palmitate d'éthyle, ainsi que des triglycérides des acides octanoïque et décanoïque et le ricinoléate de cétyle, l'huile de purcellin et le polyisobutène hydrogéné.

La phase grasse des émulsions peut également contenir certaines cires et notamment de la cire de carnauba, de la cire d'abeille, de l'ozokérite ou de la cire de candelilla.

Les lotions sont des solutions ou des dispersions de la tioxolone et du composé actif qui lui est associé dans un support approprié. Comme support approprié, on peut citer les alcools tels que l'éthanol, les polyols tels que la glycérine, les (poly)alkylène glycols; les solvants organiques compatibles avec la peau, ainsi que l'eau et les mélanges de ceux-ci.

Les gels sont des préparations semi-solides préparées par gélification d'une solution ou d'une suspension de la tioxolone et du composé actif qui lui est associé, à l'aide d'agents gélifiants tels que

le «bentone gel», vendu par la Société NL Industries, pour une phase grasse, ou l'acide polyacrylique réticulé, pour une phase aqueuse, tel que celui vendu par la Société Goodrich sous la dénomination de Carbopol 940 ou 941 et utilisé sous forme neutralisée, les dérivés de cellulose, les gommes d'origine naturelle ou synthétique.

On peut, si on le désire, introduire dans le gel un tensio-actif, ce qui permet une meilleure dispersion et disponibilité de la tioxolone. On peut également incorporer un alcool aliphatique inférieur tel que de l'éthanol et éventuellement une huile de silicone, des glycols tels que les polypropylène ou polyéthylèneglycols.

Ces compositions antiacnéiques peuvent également contenir d'autres ingrédients tels que des agents conservateurs, des pigments, des humectants, des charges telles que le talc, les poudres de nylon, d'amidon, de polyéthylène, des filtres U.V., etc.

Dans le traitement de l'acné, les compositions telles que définies ci-dessus sont appliquées au moins une fois par jour sur les lésions à raison de 0,5 à 10 mg/cm², la durée du traitement pouvant être de l'ordre de 2 à 4 semaines suivant les zones de peau atteintes.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif plusieurs exemples des compositions antiacnéiques selon l'invention.

Exemples de compositions:

Exemple 1:

Lotion anhydre à l'acide glycyrrhétinique

Tioxolone	0,5 g
Acide 18-β glycyrrhétinique	1,0 g
Ethanol	50,0 g
Propylèneglycol q.s.p.	100 g

Exemple 2:

Gel à l'allantoïne

Tioxolone	0,6 g
Allantoïne	1,0 g
Ethanol	40,0 g
Propylèneglycol	10,0 g
Polymère carboxyvinyle à 3% de matière active vendu sous la dénomination commerciale de Carbopol 940 par la Société Goodrich Company	30,0 g
Triéthanolamine à 20%	2,0 g
Eau q.s.p.	100 g

Exemple 3:

Pommade à l'acide palmitoyl collagénique

Huile de palme hydrogénée	49,5 g
Vaseline	20,0 g

Ethanol	20,0 g
Tioxolone	0,5 g
Acide palmitoyl collagénique	10,0 g

Exemple 4:

Lotion aqueuse à l'extrait de méristème

Tioxolone	0,4 g
Extrait de méristème à 0,4%	10,0 g
Ethanol	30,0 g
Propanol	10,0 g
Eau q.s.p.	100 g

Exemple 5:

Gel à l'α-bisabolol

Tioxolone	0,3 g
α-bisabolol	2,0 g
Ethanol	35,0 g
Propylèneglycol	15,0 g
Carbopol 940 à 3%	30,0 g
Triéthanolamine à 20%	2,0 g
Eau q.s.p.	100 g

Exemple 6:

Pommade à base d'un hydrolysat de lactalbumine

Tioxolone	0,7 g
Hydrolysat de lactalbumine	2,0 g
Mélange d'alcools gras, d'huiles et de cires naturelles (base vendue par Henkel sous le nom CUTINA LM).	50,0 g
2-Octyldécanol q.s.p.	100 g

Exemple 7:

Crème aux mucopolysaccharides

Tioxolone	0,4 g
Extrait de mucopolysaccharides (poids de matière sèche)	3,5 g
Stéarate de polyéthylèneglycol oxyéthyléné (20 moles)	3,85 g
Mélange de mono- et de distéarate de glycérol non autoémulsionnable	0,70 g
Alcool cétylique	2,45 g
Huile d'amande douce	5,0 g
Perhydrosqualène de synthèse	5,0 g
Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination commerciale de Carbopol 941 par la Société Goodrich Company	0,2 g
Triéthanolamine (à 20%)	1,0 g
Propylèneglycol	5,0 g
Conservateurs q.s.	
Eau q.s.p.	100 g