(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 558 058**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **84 00727**

(51) Int Cl⁴ : A 61 K 31/415.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 18 janvier 1984.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 29 du 19 juillet 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *P. F. MEDICAMENT.* — FR.

(72) Inventeur(s) : Jacques Fabre et Jaques Dubois.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin, Schrimpf, Warcoin et Ahner.

(54) Compositions dermatologiques à usage topique externe, à base de métronidazole utiles pour le traitement de l'acné.

(57) La présente invention concerne des compositions dermatologiques à usage topique externe pour le traitement de l'acné, caractérisées en ce qu'elles contiennent 0,1 % à 5 % en poids de métronidazole en association avec au moins un principe actif kératolytique choisi parmi le peroxyde de benzoyle, la vitamine A acide et ses dérivés, ainsi qu'un support assurant la pénétration et la rémanence des principes actifs au niveau de la peau.

La présente invention concerne en particulier des compositions dermatologiques dont les principes actifs consistent en des associations : métronidazole — vitamine A acide ou métronidazole — peroxyde de benzoyle.

FR 2 558 058 - A1

La présente invention concerne des compositions dermatologiques à usage topique externe, à base de métronidazole, utiles notamment pour le traitement de l'acné.

La présente invention concerne plus particulièrement des compositions dermatologiques contenant du métronidazole en association avec un ou plusieurs agents kératolytiques.

Il existe différents types d'acné et l'on entend désigner ici par "acné" l'ensemble des troubles dermatologiques de type acnéique et/ou séborrhéique.

L'acné est une affection dermatologique particulièrement répandue dans la tranche d'âge de 15 à 22 ans. Elle se traduit par l'éruption de papules et de pustules sur le visage et diverses régions du tronc. Dans sa forme la plus grave, elle est persistante et défigurante et peut déterminer des cicatrices permanentes. La lésion de base de l'acné est la formation d'un comédon dans le follicule sébacé.

L'étiologie précise de l'acné n'est pas encore établie. On observe cependant qu'elle se développe le plus souvent chez un sujet prédisposé au moment de la puberté et débute par un emballement de l'activité des glandes sébacées. Dans le développement de l'acné vulgaire, cette production de sébum supérieure à la normale s'accompagne d'un remplissage du canal folliculaire - trajet commun des poils et du sébum - par une masse de lamelles cornées provenant de sa paroi. Ces lamelles mélangées au sébum vont former la lésion fondamentale de l'acné vulgaire : le microkyste sébacé ou comédon. De plus, les microorganismes qui trouvent dans la graisse du sébum un milieu propice à leur pullulation, vont se multiplier au sein de microkystes, entraîner la rupture des follicules et conduire à divers symptômes d'inflammation :

éruptions superficielles telles que des papules, des pustules, ou dans les formes les plus sévères de l'acné, de véritables cavités kystiques creusées sous l'épiderme.

Le processus décrit permet de mettre en évidence le fait que la pathogénie des différents types d'acné fait intervenir au moins trois composantes principales communes :

- une composante épidermique correspondant à une production de sébum et de substances kératiniques supérieure à la normale,
- une composante inflammatoire liée aux troubles des glandes sébacées et aux troubles de l'épithélium épidermique aboutissant à une obstruction du canal folliculaire et à la formation d'un kyste fermé,
- et une composante infectieuse liée à la prolifération microbienne - bactéries et parasites - au sein des kystes sébacés entraînant, par effet lipasique, la formation d'acides gras qui sont eux-mêmes inflammatoires.

De nombreux traitements ont déjà été proposés : utilisation d'agents desquamants, incision des kystes ou des pustules, traitement hormonal avec des oestrogènes pour les patients du sexe féminin, traitement antibactérien avec des antibiotiques, entre autres. Si la plupart de ces traitements apportent un certain soulagement, aucun d'entre eux ne s'est révélé satisfaisant. Certains présentent des inconvénients majeurs tels que les risques liés à l'administration prolongée d'antibiotiques par exemple, d'autres provoquent des dermatites par contact allergique et/ou parce qu'ils sont, dans certains cas, extrêmement irritants et desséchants, augmentant par là-même la gêne tant physique que morale causée par la maladie.

Il apparaît ainsi intéressant de pouvoir proposer une composition pour traiter l'acné permettant une application locale adaptée de façon à éviter d'une part, les risques engendrés par une administration prolongée de substances médicamenteuses par voie orale ou générale et d'autre part, les effets secondaires indésirables engendrés par une administration par voie topique trop radicale, sans toutefois renoncer à la nécessité d'efficacité inhérente à toute médication. Il s'agit de concilier les objectifs thérapeutiques avec les objectifs de relatif "bien-être" ou "confort" du patient, problème d'autant plus délicat que l'acné est une affection dermatologique très souvent défigurante.

Pour ce faire, la présente invention concerne des compositions dermatologiques à usage topique externe pour le traitement de l'acné, caractérisées en ce qu'elles contiennent 0,1 à 5 % en poids de métronidazole en association avec au moins un principe actif kératolytique choisi parmi le peroxyde de benzoyle, la vitamine A acide et ses dérivés, ainsi qu'un support assurant la pénétration et la rémanence des principes actifs au niveau de la peau.

Le métronidazole est un principe actif connu, possédant des propriétés parasiticides sur Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica, entre autres, mais aussi des propriétés bactéricides sur les bactéries anaérobies strictes telles que Bacteroïdes fragilis, Clostridium perfringes.

Il est utilisé dans le traitement de diverses infections sous forme de comprimés, suspensions buvables, ovules, et solutés injectables.

Assez récemment, le métronidazole a été appliqué au traitement par voie orale d'affections dermatologiques telles que l'acné rosacée avec de bons résultats.

Toutefois, l'existence d'effets secondaires graves, en particulier : sensibilisation aux dérivés de l'imidazole, modification de la formule sanguine, ainsi que toutes manifestations indésirables : nausées, vomissements, sueurs, vertiges, céphalées, constituent un frein à l'utilisation de ce produit.

C'est pourquoi, l'application topique du métronidazole, au moyen d'une composition dermatologique selon l'invention, se révèle particulièrement avantageuse. Elle permet d'éviter les inconvénients cités et de bénéficier des seules fonctions souhaitées du métronidazole :

- antiseptique sur la flore cutanée, vis-à-vis de Propionebacterium acnes et Staphylococcus epidermis notamment,
- antiparasitaire vis-à-vis du Demodex folliculorum - parasite présent dans certains types d'acné dont l'acné rosacée -,
- anti-inflammatoire par diminution de la migration des leucocytes.

On met ainsi en évidence que l'action du métronidazole se situe essentiellement au niveau des composantes infectieuse et inflammatoire précédemment décrites.

Cependant, le processus pathologique de l'acné étant complexe, un traitement efficace doit faire intervenir une thérapeutique combinée visant à agir sur les trois composantes épidermidique - inflammatoire - infectieuse à la fois. On sait en effet qu'une intervention se limitant à une ou deux de ces composantes n'apporte pas la guérison totale ou se solde par une rechute.

C'est pourquoi une composition dermatologique selon l'invention est constituée d'une association de métronidazole avec au moins un principe actif kératolytique.

Ainsi le métronidazole, employé seul, agit sur les composantes inflammatoire et infectieuse seulement. Mais associé à un agent kératolytique tel que la vitamine A acide ou l'un de ses dérivés, ou le peroxyde de benzoyle, il agit sur les trois composantes principales à la fois. Cette association permet en outre de réduire la durée du traitement qui dans le cas des affections dermatologiques, s'étale fréquemment sur de longues périodes.

La vitamine A acide, appelée encore acide rétinoïque ou trétinoïne, et le peroxyde de benzoyle sont tous les deux des kératolytiques. Mais chacun d'eux possède, en plus, des propriétés particulières.

La trétinoïne agit sur la kératinisation. Elle possède des propriétés kératolytiques très marquées, provoque l'expulsion des éléments rétentionnels de l'acné - les comédons - et accélère l'évolution des éléments inflammatoires - papules et pustules.

La trétinoïne est déjà utilisée sous forme de médication topique dans les acnés à prédominance rétentionnelle. Cependant, employée seule, elle ne réduit que les phénomènes d'hyperkératose folliculaire et le problème infectieux demeure.

Conformément à l'invention, les compositions renfermant une association métronidazole - vitamine A acide possèdent, elles, un effet à la fois comédolytique, antiseptique et anti-inflammatoire. Elle présentent une activité sur tous les types de lésions acnéiques, mais plus particulièrement sur les lésions fermées et inflammatoires - papules, pustules -.

Le peroxyde de benzoyle présente des propriétés antiseptiques, kératolytiques et sébostatiques. Il a déjà été utilisé dans le traitement de certaines dermatoses.

Cependant, l'association métronidazole - peroxyde de benzoyle possède une synergie d'action sur les différents éléments de l'acné.

Cette synergie se manifeste essentiellement au niveau des propriétés antiseptiques et anti-inflammatoires des compositions selon l'invention.

L'activité antiseptique du peroxyde de benzoyle, notamment sur la Propionebacterium acnes, se trouve considérablement renforcée du fait de l'adjonction de métronidazole. L'association possède, en outre, une bonne activité anti-inflammatoire.

Un autre avantage des compositions selon l'invention consiste en ce que les associations du métronidazole avec la vitamine A acide, ou l'un de ses dérivés, ou le peroxyde de benzoyle sont bien tolérées.

En effet, la vitamine A acide et le peroxyde de benzoyle, utilisés dans le traitement de dermatoses, en particulier de l'acné, entraînent de nombreux problèmes d'irritation. Ils constituent des thérapeutiques agressives qui sont très souvent mal tolérées, provoquant des phénomènes inflammatoires qui nécessitent souvent l'arrêt du traitement.

Associées au métronidazole, ces deux substances présentent une tolérance considérablement améliorée - notamment par rapport à celle de la vitamine A acide - car l'association permet de réduire les doses utilisées de vitamine A acide, ou de l'un de ses dérivés, ou de peroxyde de benzoyle, et parce que le métronidazole possède un effet anti-inflammatoire propre.

En raison de cette bonne tolérance, les compositions selon l'invention procurent une gamme de produits beaucoup plus facilement utilisables.

Une composition dermatologique selon l'invention contenant une association métronidazole - vitamine A acide ou un de ses dérivés, renferme avantageusement 0,1 % à 5 % en poids de métronidazole, et 0,01 % à 2 % en poids de vitamine A acide ou de l'un de ses dérivés.

On préfère, en particulier, une composition contenant 0,5 % à 2 % en poids de métronidazole, et 0,01 % à 0,1 % en poids de vitamine A acide ou d'un de ses dérivés.

Parmi les dérivés préférés de la vitamine A acide, on peut citer les sels de celle-ci, et plus particulièrement le rétinoate de zinc.

Une composition dermatologique selon l'invention contenant une association métronidazole - peroxyde de benzoyle, renferme avantageusement 0,1 % à 5 % en poids de métronidazole, et 1 % à 10 % en poids de peroxyde de benzoyle.

On préfère, en particulier, une composition contenant 0,5 % à 2 % de métronidazole, et 1 % à 5 % en poids de peroxyde de benzoyle.

Le support utilisé dans les compositions dermatologiques, objet de la présente invention, est choisi de manière à assurer la pénétration et la rémanence des principes actifs au niveau de la peau.

Un tel type de support peut être par exemple constitué principalement par la combinaison de 20 à70 % en volume d'alcool éthylique, le solde étant formé soit d'eau, soit de glycérol, soit d'un polyol tel que l'éthylèneglycol, le propylèneglycol ou leurs homologues oxyéthylénés pris seuls ou en mélange.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le support est constitué d'un mélange équipondéral d'alcool éthylique et de polyéthylèneglycol.

Peuvent être également associées en petites quantités - inférieures à 10 % de la composition totale - des cétones telles que la méthylisobutylcétone, des esters d'alcool tels que l'acétate d'éthyle ou des éthers tels que le diméthoxyméthane, qui permettent de concourir à l'effet recherché sans causer d'effet désagréable au niveau de la peau.

De même, les compositions dermatologiques selon la présente invention peuvent contenir d'autres additifs tels que par exemple des conservateurs, des parfums, des colorants, entrant habituellement dans la formulation de telles compositions.

Les compositions dermatologiques à usage topique externe, objet de la présente invention, peuvent se présenter indifféremment sous la forme de solutions, de lotions, de gels ou de crèmes. Les solutions, gels ou lotions peuvent être conditionés de façon classique sous la forme de flacons, d'aérosols ou encore d'ampoules.

Pour la préparation des compositions dermatologiques, selon la présente invention, ainsi que le conditionnement des différentes formes galéniques, on se réfère aux techniques habituellement mises en oeuvre par l'homme de l'art.

Les exemples ci-après permettront de mettre en évidence d'autres caractéristiques et avantages de la présente invention.

EXEMPLE 1

Gammes des concentration relatives nécessaires des différents principes actifs :

Le tableau suivant rassemble les gammes de concentration préconisées des différents principes actifs : métronidazole, peroxyde de benzoyle, vitamine A acide (ou un de ses dérivés), entrant dans la formulation des compositions dermatologiques à usage topique externe pour le traitement de l'acné, conformes à l'invention.:

Concentrations préconisées des différents principes actifs	utilisés seuls	en association
métronidazole	0,05 % à 5 %	0,05 % à 2 %
Vitamine A acide (ou un de ses dérivés)	0,01 % à 0,2 %	0,01 % à 0,1 %
peroxyde de benzoyle	1 % à 10 %	1 % à 5 %

Une analyse comparée des colonnes met en évidence que les intervalles des concentrations préconisées des différents composés actifs sont moins étendus lorsque ces composés sont utilisés en association que lorsqu'on utilise un seul de ces composés à titre de principe actif.

On montre ainsi l'association de plusieurs composés actifs : métronidazole - vitamine A acide et métronidazole - peroxyde de benzoyle en particulier, permet de réduire les concentrations respectives de chacun de ces composés actifs, ce qui présente l'avantage de préparer des compositions dermatologiques possédant une tolérance nettement améliorée.

EXEMPLE 2

Formulations de compositions dermatologiques à usage topique externe pour traiter l'acné :

A titre d'illustration de l'invention, on indique ci-après quelques exemples non limitatifs de formules de compositions conformes à l'invention.:

- composition dermatologique selon l'invention contenant une association métronidazole - vitamine A acide dans un excipient approprié :
  concentrations en principes actifs :
  . métronidazole ..... 2 %
  . vitamine A acide ..... 0,1 %
  . excipient q.s.p. 100 g de composition

- Composition dermatologique selon l'invention contenant une association métronidazole - peroxyde de benzoyle dans un excipient approprié :
  concentration en principes actifs :
  . métronidazole ..... 2 %
  . peroxyde de benzoyle ... 5 %
  . excipient q.s.p. 100 g de composition

REVENDICATIONS

1. - Composition dermatologique à usage topique externe pour le traîtement de l'acné, caractérisée en ce qu'elle contient 0,1 % à 5 % en poids de métronidazole en association avec au moins un principe actif kératolytique choisi parmi le peroxyde de benzoyle, la vitamine A acide et ses dérivés, ainsi qu'un support assurant la pénétration et la rémanence des principes actifs au niveau de la peau.

2. - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 0,1 % à 5 % en poids de métronidazole, et 0,01 % à 0,2 % en poids de vitamine A acide ou de l'un de ses dérivés.

3. - Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle contient 0,5 % à 2 % en poids de métronidazole, et 0,01 % à 0,1 % en poids de vitamine A acide ou de l'un de ses dérivés.

4. - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 0,1 % à 5 % en poids de métronidazole, et 1 % à 10 % en poids de peroxyde de benzoyle.

5. - Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle contient 0,5 % à 2 % en poids de métronidazole, et 1 % à 5 % en poids de peroxyde de benzoyle.

6. - Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, un mélange équipondéral d'alcool éthylique et de polyéthylène glycol à titre de support assurant la pénétration et la rémanence des principes actifs au niveau de la peau.