

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT



(11) 155975 B

(21) Patentansøgning nr.: 1309/79

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> A 61 K 31/38

(22) Indleveringsdag: 30 mar 1979

(41) Alm. tilgængelig: 01 okt 1979

(44) Fremlagt: 12 jun 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 31 mar 1978 FR 7809616

(71) Ansøger: \*ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35, boulevard des Invalides; 75007 Paris, FR

(72) Opfinder: Claude \*Bonne; FR, Christian \*Marchandau; FR

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

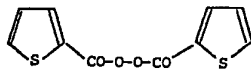
(54) Kosmetisk præparat til brug ved behandling af acne

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1309-79

Kosmetisk præparat beregnet til behandling af acne og indeholdende som aktiv bestanddel thenoylperoxid med formlen



fortrinsvis i en mængde på 0,2 - 20%.

Thenoylperoxid er lige så aktivt som benzoylperoxid, men mere stabilt og mindre eksplosionsfarligt.

DK 155975 B

Opfindelsen angår et kosmetisk præparat beregnet til behandling af acne, og dette præparat er ejendommeligt ved et indhold af thenoylperoxid.

- 5 Thenoylperoxid med den i kravet anførte formel er allerede beskrevet som kemisk stof. Det er især blevet benyttet til polymerisation af styren (MONATS, 1949, 80, 739), men hidtil har man ikke anvist nogen kosmetisk anvendelse af denne forbindelse.

10

Det har imidlertid nu vist sig, at forbindelsen har antibakterielle og comedolytiske (comedon = hudorm) egenskaber, som gør forbindelsen velegnet i kosmetiske præparater.

- 15 Præparatet egner sig især til behandling af acne, når læsionerne (comedoner og pustuler) er fremkommet.

Det kosmetiske præparat ifølge opfindelsen indeholder især 2-20% aktiv forbindelse.

20

Præparatet kan administreres lokalt og kan til dette formål foreligge som opløsning, emulsion, creme, pomade, pudder, lotion og gelé.

- 25 De kosmetiske præparater fremstilles efter gængse metoder. Den aktive bestanddel kan inkorporeres deri sammen med gængs benyttede tilsætningsstoffer såsom polyethylenglycoler, voks, fedtstoffer, stearinderivater, talkum, alkoholer såsom stearyl- og ketostearylalkoholer, vegetabilske olier  
30 såsom mandelolie, mineralolier, fugtemidler, fortykkelsesmidler, konserveringsmidler, parfume, farvestoffer eller andre kendte tilsætningsstoffer. Visse tilsætningsstoffer, som reagerer på en uønsket måde med thenoylperoxid, bør dog undgås. Det gælder fx umættede fedtstoffer.

35

Den sædvanlige dosis, som afhænger af brugeren og dennes kosmetiske problem, kan fx være 1-4 påføringer pr. dag af en pomade med 2-20% aktivt stof.

- 5 Specielt kan de omhandlede præparater indeholde 0,2-20% aktivt stof, og de kan påføres huden i form af fx opløsnin-  
ger, emulsioner, creme, pomade, pudder, lotioner, geleer,  
sæbe, toiletmælk, masker, aerosoler eller badeolie.
- 10 De kosmetiske præparater kan fremstilles på gængs måde.

Det skal bemærkes, at et stof, som er nært beslægtet med thenoylperoxid, nemlig benzoylperoxid, finder anvendelse til behandling af acne, men benzoylperoxid frembyder van-  
15 skeligheder ved brugen på grund af sin ustabilitet. Denne forbindelse eksploderer let i tør tilstand ved en tempera-  
tur på 70-80°C, og præparater, som indeholder forbindelsen, nedbrydes ofte ved opbevaring (J. Pharm. Sci. 1977, 66, 718).

20 Thenoylperoxid har en spontan sønderdelingshastighed ved 75°C, som kun er halvt så stor som for benzoylperoxid (J. Org. Chem. 1962, 27, 410), og det sønderdeles ikke eksplo-  
sivt før temperaturer over 130°C.

25 Det er blevet påvist (Canad. Med. Ass. J. 1965, 93, 252), at egenskaberne af benzoylperoxid er bundet til peroxida-  
tionskraften af denne forbindelse ved langsom frigørelse af oxygen efter påføring på huden.

30 Man måtte da vente, at thenoylperoxid skulle have en mindre kosmetisk effekt end effekten af benzoylperoxid, fordi det er mere stabilt end dette.

35 Det har imidlertid nu vist sig på overraskende måde, at thenoylperoxid er mindst lige så aktivt som benzoylperoxid.

- 3 -

Thenoylperoxid udgør således takket være sin store stabilitet en forbindelse, som har meget betydelige fordele i forhold til det hidtil benyttede benzoylperoxid.

- 5 Disse fordele fremgår af nedenstående forsøgsrapporter, som illustrerer egenskaberne af thenoylperoxid.

#### Kosmetisk undersøgelse af thenoylperoxid

##### 1) Antibakteriel og antifungisk aktivitet

- 10 De minimale inhiberende koncentrationer (MIC) bestemmes ved metoden med seriefortyndinger i væskeformet miljø for *Propionibacterium acnes* og i gelosemiljø for *oval Pityrosporum*.

|                        | <u>MIC µg/liter</u>                   |                                 |
|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 15 <u>Forbindelser</u> | <u><i>Propionibacterium acnes</i></u> | <u><i>oval Pityrosporum</i></u> |
| thenoylperoxid         | 12,5-37,5                             | 250                             |
| benzoylperoxid         | 25 -50                                | -                               |

##### 2) Comedolytisk aktivitet

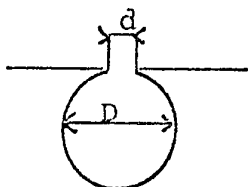
- Grupper på 3 hårløse hunmus ("rhinoceros"), som frembyder  
 20 spontane comedoner, modtager daglig en kutan påføring af 0,1 ml acetone indeholdende thenoylperoxid i 10%'s opløsning. Denne påføring sker på ca. 1 cm<sup>2</sup>. En kontrolgruppe modtager opløsningsmidlet under samme betingelser. Behandlingen omfatter 15 påføringer. 24 timer efter den sidste  
 25 foretages en stor biopsi i den behandlede zone, og den fikseres i Bouin's opløsning.

Biopsierne skæres derpå i 5 µ tykkelse i paraffin vinkelret på hudoverfladen og farves med hemalun-eosin.

30

Der foretages derpå histologiske målinger på 30 comedoner taget tilfældigt i hver gruppe. Diameteren af munden (d) og den store diameter (D) bestemmes som angivet på følgende skema:

35



Når snittet ikke passerer munden af comedonen, defineres (d) til værdien 0.

Antallet af målte comedoner er tilstrækkelig stor til at  
 5 eliminere indflydelsen hidrørende fra, hvorledes snittet  
 rammer, i sammenligning med forholdet d/D for de forskellige  
 grupper.

#### Resultater

10 Måling af munden og den store diameter af comedoner:

| <u>Behandling</u> | <u>d*</u>  | <u>D*</u>  | <u>Forhold d/D</u> |
|-------------------|------------|------------|--------------------|
| Kontrol           | 8,7 ± 1,5  | 25 ± 2,2   | 0,35               |
| thenoylperoxid    | 21,1 ± 1,7 | 23,5 ± 1,6 | 0,90               |
| benzoylperoxid    | 14,7 ± 2,1 | 27,0 ± 1,8 | 0,54               |

15 \* Udtrykt i arbitrære enheder under hensyn til tykkelsen  
 af genstanden og af den skærm, som målingen udføres på.

Disse resultater viser, at gennemsnitscomedonen hos kon-  
 trolldyrene fremviser en mindre munden end hos de med theno-  
 20 ylperoxid behandlede dyr, medens den store diameter er uæn-  
 dret. Denne ændring af forholdet d/D i retning mod værdien  
 1, dvs. omdannelsen af lukkede comedoner til åbne comedo-  
 ner, muliggør udpresningen af comedonens hornvæv, et fæno-  
 men, som hyppigt iagttages ved mikroskopisk undersøgelse.

25

#### Eksempel på kosmetisk præparat

Man fremstiller en pomade indeholdende:

|                                            |          |
|--------------------------------------------|----------|
| - thenoylperoxid                           | 10 g     |
| - ethanol                                  | 40 g     |
| 30 - polyglycolether af mættet fedtalkohol | 10 g     |
| - Carbopol 940 (carboxyvinylpolymer)       |          |
| diisopropanolamin                          |          |
| dinatriumsalt af EDTA                      |          |
| vand                                       | ad 100 g |

35

Yderligere eksempler på kosmetiske præparater

1) Man fremstiller en gelé til lokal påføring indeholdende:

- thenoylperoxid 10 g
  - 5 - tilsætningsstof ad 100 g
- (enkeltheder vedrørende tilsætningsstof:  
carboxypolymethylen, triethanolamin,  
ethanol, polyoxyethylen-2,3-laurylether,  
propylenglycol, vand)

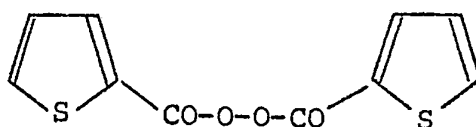
10 2) Man fremstiller en gelé til lokal påføring indeholdende:

- thenoylperoxid 5 g
  - tilsætningsstof ad 100 g
- 15 (enkeltheder vedrørende tilsætningsstof:  
hydroxypropylmethylcellulose og silicat,  
natriumhydroxid, polyoxyethylen-4-lauryl-  
ether, propylenglycol, vand)

## P a t e n t k r a v

1. Kosmetisk præparat beregnet til behandling af acne,  
k e n d e t e g n e t ved et indhold af thenoylperoxid med  
formlen

5



10

2. Kosmetisk præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t  
ved et indhold på 0,2-20%, især 2-20% aktiv bestanddel.

15