

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 732 603

②1 N° d'enregistrement national : **95 11049**

⑤1 Int Cl[®] : A 61 K 33/14, 7/48

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 20.09.95.

③0 Priorité : 10.04.95 FR 9504265.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 11.10.96 Bulletin 96/41.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : L'OREAL SOCIETE ANONYME — FR.

⑦2 Inventeur(s) : DE LACHARRIERE OLIVIER et BRETON LIONEL.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 UTILISATION D'UN SEL DE STRONTIUM COMME ANTAGONISTE DE SUBSTANCE P.

⑤7 L'invention se rapporte à l'utilisation d'un sel de strontium comme antagoniste de substance P, notamment dans un milieu physiologiquement acceptable, pour traiter les désordres pathologiques et/ou physiologiques associés à la libération de substance P.

L'invention se rapporte en particulier à l'utilisation d'un sel de strontium pour prévenir et/ou lutter contre les affections cutanées telles que dermatite atopique, psoriasis, eczéma, acné, urticaire, névrodermite, prurigo, les affections pilosébacées, les affections bronchopulmonaires telles que asthme, bronchite allergique, rhinite allergique, les algies telles que les algies dentaires, ophtalmiques, tympaniques, rhumatismales, post-traumatiques et la migraine, les affections gastro-intestinales, les maladies du système nerveux central.

FR 2 732 603 - A1



La présente invention concerne l'utilisation de sels de strontium comme antagoniste de substance P, dans un milieu physiologiquement acceptable pour le traitement des désordres pathologiques et/ou physiologiques associées à la libération de substance P.

La substance P est un élément chimique polypeptidique élaboré et libéré par une terminaison nerveuse. Elle intervient notamment dans la transmission de la douleur et dans des maladies du système nerveux central telles que l'anxiété, la schizophrénie, dans des maladies respiratoires et inflammatoires, dans des maladies gastro-intestinales, dans des maladies rhumatismales et dans certaines maladies dermatologiques telles que l'eczéma, la dermatite atopique, le psoriasis et l'acné.

Pour traiter les désordres associées à la libération de la substance P, il est connu d'utiliser des antagonistes de substance P (voir par exemple la demande FR-94/05537 déposée le 5 mai 1994 au nom de la demanderesse). Ces antagonistes de substance P sont des substances d'origine organique ou minérale, capables de produire une inhibition de la fixation réceptorielle de substance P ou une inhibition de la synthèse et/ou la libération de substance P par les fibres nerveuses sensibles.

Un certain nombre de composés sont connus comme antagonistes de substance P. Il s'agit le plus souvent de peptides ou de dérivés non peptidiques comportant un hétéroatome.

Pour qu'une substance soit reconnue comme un antagoniste de substance P, elle doit répondre notamment à la caractéristique suivante :

- avoir une activité pharmacologique antagoniste de la substance P, c'est-à-dire induire une réponse pharmacologique cohérente dans au moins l'un des deux tests suivants :

- la substance antagoniste doit diminuer l'extravasation du plasma au travers de la paroi vasculaire induite par la capsaïcine ou par une stimulation nerveuse antidromique, ou bien

- la substance antagoniste doit provoquer une inhibition de la contraction des muscles lisses induites par l'administration de substance P.

Par ailleurs, la substance antagoniste peut avoir une affinité sélective pour les récepteurs NK1 des tachykinines.

La demanderesse a constaté de manière surprenante que les sels de strontium présentaient la caractéristique de produire une inhibition de la fixation réceptorielle de substance P et pouvaient donc être utilisés comme antagonistes de substance P.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins un sel de strontium dans un milieu physiologiquement acceptable dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique, pharmaceutique et/ou vétérinaire

destinée à traiter les désordres pathologiques et/ou physiologiques associés à la libération de substance P.

5 Les désordres physiologiques associés à la substance P sont notamment les affections cutanées (dermatite atopique, psoriasis, eczéma, acné, urticaire, névrodermite, prurigo, peaux sensibles, prurits), les affections bronchopulmonaires (asthme, bronchite allergique, rhinite allergique), les algies (algies dentaires, ophtalmiques, tympaniques, rhumatismales, post-traumatiques, et migraines), les affections gastro-intestinales, les maladies du système nerveux
10 central (dépression, schizophrénie).

Aussi, la présente invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un sel de strontium dans un milieu physiologiquement acceptable dans et/ou pour la
15 fabrication d'une composition cosmétique, pharmaceutique et/ou vétérinaire destinée à traiter les affections cutanées, les affections bronchopulmonaires, les algies, les affections gastro-intestinales et/ou les maladies du système nerveux central.

20 La présente invention a aussi pour objet l'utilisation d'au moins un sel de strontium dans un milieu physiologiquement acceptable dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique, pharmaceutique et/ou vétérinaire destinée à traiter la dermatite atopique, l'eczéma, le psoriasis, l'acné.

25 Comme sels de strontium utilisables dans l'invention, on peut citer le carbonate, le bicarbonate, le sulfate, le glycérophosphate, le borate, le chlorure, le nitrate, l'acétate, l'hydroxyle, le persulfate ainsi que les sels d' α -hydroxyacides (citrate, tartrate, lactate, malate) ou d'acides de fruits, ou encore les sels d'acides aminés (aspartate, arginate, glycocholate, fumarate) ou les sels d'acides gras (palmitate, oléate, caséinate, béhénate).

30 De façon avantageuse, le sel de strontium est le chlorure de strontium ou le nitrate de strontium.

35 Dans les compositions selon l'invention, le sel de strontium est utilisé de préférence en une quantité représentant de 0,001 à 30 % du poids total de la composition, et en particulier en une quantité représentant de 0,1 à 15 % du poids total de la composition et mieux de 0,5 à 10 %.

40 Les compositions selon l'invention peuvent être appliquées soit par voie locale, c'est-à-dire par voie topique ou par injection sous-cutanée et/ou intradermique, soit par voie systémique ou générale, c'est-à-dire par voie orale et/ou injection intramusculaire.

45 Par voie topique, on entend aussi bien application sur la peau, y compris le cuir chevelu, que sur les muqueuses, et par exemple sur les muqueuses nasales.

Un milieu physiologiquement acceptable est un milieu compatible avec les tissus des êtres humains et des animaux.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées selon la voie d'utilisation (application topique, injectable ou ingérable).

5

Les compositions injectables peuvent se présenter sous forme d'une lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum.

10 Les compositions utilisées par voie orale peuvent se présenter sous forme de capsules, de gélules, de sirops ou de comprimés.

15 Pour une application topique, les compositions peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion ou sérum, de gels aqueux, anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème ou gel, ou encore de microémulsions, de microcapsules, de microparticules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

20 Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

25 Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans les domaines considérés.

30 L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

35 Lorsque la composition de l'invention est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

40 De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également des adjuvants habituels dans les domaines cosmétique, pharmaceutique et/ou vétérinaire, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les agents complexants (EDTA), les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les bactéricides, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par

45 exemple de 0,01 % à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

5 Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (polyisobutène hydrogéné, huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide de beurre de karité, huile d'amandes d'abricot), les huiles de synthèse (huile de purcellin, myristate d'isopropyle, palmitate d'éthyl hexyle), les huiles siliconées (huile de silicone volatile) et les huiles fluorées. On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylstéarylique/alcool cétylstéarylique oxyéthyléné à 33 moles OE, alcool cétylique), des acides gras, des cires.

10 Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le mono- ou tristéarate de sorbitane, le stéarate de PEG-40, le monostéarate de sorbitane oxyéthyléné (20OE).

15 Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

20 Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides et notamment le mélange de polyacrylamide, C13-14-Isoparaffine et Laureth-7 vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, l'éthylcellulose ou encore le polyéthylène.

25 Comme actifs hydrophiles, on peut utiliser les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols (glycérine), l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, l'amidon, des extraits bactériens ou végétaux comme ceux d'Aloe Vera.

30 Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles.

35 De façon avantageuse, la composition de l'invention peut être contenir aussi des actifs susceptibles de compléter l'effet du sel de strontium sur les désordres pathologiques et/ou physiologiques concernés. La composition peut contenir par exemple des corticoïdes quand elle est destinée au traitement des affections cutanées. Il est connu que les corticoïdes sont efficaces pour le traitement de l'eczéma, mais que leur utilisation entraîne souvent des effets secondaires indésirables. Or, l'association avec le sel de strontium utilisé selon l'invention permet de diminuer voire supprimer le taux de corticoïde tout en permettant une bonne efficacité sur l'eczéma.

45 En outre, la composition de l'invention peut contenir de façon avantageuse une eau thermale et/ou minérale, notamment choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-bains, l'eau de Saint-Gervais-les-bains, l'eau de Nérès-les-bains, l'eau d'Allevard-les-bains, l'eau de Digne, l'eau des Maizières, l'eau de

Neyrac-les-bains, l'eau de Lons le Saunier, les Eaux Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains. Il s'agit de préférence de l'eau de la Roche Posay.

- 5 Des tests ont mis en évidence l'activité de différents sels de strontium comme antagonistes de substance P en référence au Spantide II, connu comme antagoniste de substance P, et comparativement à un autre sel de métal alcalino-terreux, le nitrate de calcium.
- 10 Le test a consisté à déterminer l'activité des différents composés sur la libération de substance P, provoquée par stimulation antidromique du nerf sciatique. Cette libération est visualisée par coloration avec un colorant (bleu Evans). La coloration est d'autant plus forte que la quantité de substance P libérée est importante. Autrement dit, plus l'antagoniste de substance P produit un effet
- 15 inhibiteur sur cette libération, plus la coloration est faible.

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 1

20

	Témoin véhicule	Spantide II 30 nmoles	Sr(NO ₃) ₂ 1 µmole	SrCl ₂ 1 µmole	Ca(NO ₃) ₂ 1 µmole
µg/ml de bleu Evans	8,19 ± 0,83	4,35 ± 0,46	4,84 ± 0,6	5,13 ± 0,9	11,25 ± 1,77
% d'inhibition par rapport au témoin	—	47 %	41 %	37 %	—
Statistiques	—	p<0,01	p<0,05	p<0,05	non significatif

Il ressort de ce tableau que les sels de strontium ont une activité importante d'inhibition de la libération de la substance P alors que le sel de calcium, à taux de concentration égale, n'a pas d'activité du tout.

25

Tableau 2

	Témoin véhicule	Spantide II 30 nmoles	Sr(NO ₃) ₂ 3 µmoles	SrCl ₂ 1 µmole	Ca(NO ₃) ₂ 10 µmoles
µg/ml de bleu Evans	6,26 ± 1,09	3,63 ± 0,69	1,80 ± 0,68	2,71 ± 0,67	8,45 ± 1,55
% d'inhibition par rapport au témoin	—	42 %	71 %	57 %	—
Statistiques	—	p<0,05	p<0,001	p<0,01	non

					significatif
--	--	--	--	--	--------------

Il ressort de ce tableau que les sels de strontium ont une activité importante d'inhibition de la libération de la substance P alors que le sel de calcium n'a pas d'activité du tout, même à un taux de concentration plus important.

5

Les exemples suivants illustrent l'invention. Dans ces exemples, les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

10 **Exemple 1 : Crème de soin pour dermatite atopique en dehors des poussées eczémateuses**

	- Palmitate d'éthyl hexyle	3	%
15	- Fraction liquide de beurre de karité (Triglycérides d'acide palmitique-stéarique-oléique-linoléique)	2	%
	- Stéarate de glycérol	3	%
	- Tristéarate de sorbitane (Span 65 de chez ICI)	0,9	%
	- Polyisobutène hydrogéné	4,5	%
	- Vitamine E	0,02	%
20	- Huile de silicone volatile	5	%
	- Stéarate de PEG-40 (Myrj 52)	2	%
	- Sodium PCA	6	%
	- EDTA disodique	0,05	%
	- Chlorure de strontium	10	%
25	- Glycérine	3	%
	- conservateur	0,3	%
	- Sepigel 305	1	%
	- Eau	qsp 100	%

30

Exemple 2 : Crème de soin pour dermatite atopique au cours des poussées eczémateuses

	- Palmitate d'éthyl hexyle	3	%
35	- Fraction liquide de beurre de karité (Triglycérides d'acide palmitique-stéarique-oléique-linoléique)	2	%
	- Stéarate de glycérol	3	%
	- Tristéarate de sorbitane (Span 65 de chez ICI)	0,9	%
	- Polyisobutène hydrogéné	4,5	%
40	- Vitamine E	0,02	%
	- Huile de silicone volatile	5	%
	- Stéarate de PEG-40 (Myrj 52)	2	%
	- Sodium PCA	6	%
	- EDTA disodique	0,05	%
45	- Chlorure de strontium	5	%
	- 17-valérate de bêta-méthasone (corticoïde)	0,05	%

	- Glycérine	3	%
	- conservateur	0,3	%
	- Sepigel 305	1	%
5	- Eau	qsp 100	%

Exemple 3 : Lotion de soin pour eczéma

	Nitrate de strontium	5	%
10	Stéarate de glycérol	1	%
	Alcool cétylstéarylique/alcool cétylstéarylique oxy-éthyléné à 33 moles OE (Sinnowax AO vendu par la société Henkel)	3	%
	Alcool cétylique	1	%
15	Huile de silicone volatile	1	%
	Huile de vaseline	6	%
	Myristate d'isopropyle	3	%
	Glycérine	20	%
	Conservateur	0,3	%
20	Eau	qsp 100	%

Exemple 4 : Emulsion H/E destinée au traitement de l'acné

25	<i>Phase grasse :</i>		
	- Huile d'amandes d'abricot	14,5	%
	- Fraction liquide de beurre de karité (Triglycérides d'acide palmitique-stéarique-oléique-linoléique)	8	%
	- Mono-stéarate de sorbitane (Span 60 de chez ICI)	2,5	%
30	- Huile de purcellin	2	%
	<i>Phase aqueuse :</i>		
	- Conservateurs	0,5	%
	- Sel disodique de l'acide éthylène di-amine tétracétique		
35	2H ₂ O (complexant)	0,05	%
	- Neutralisant	0,5	%
	- Gélifiant	0,7	%
	- Glycérine	5	%
	- Monostéarate de sorbitane oxyéthyléné (20OE)		
40	(Tween 60 de ICI) (tensioactif)	2,5	%
	- Chlorure de strontium	1	%
	- Eau de la Roche-Posay	60	%
	- Eau déminéralisée ou permutée	qsp 100	%

REVENDICATIONS

- 5 1. Utilisation d'au moins un sel de strontium dans un milieu physiologiquement acceptable dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique, pharmaceutique et/ou vétérinaire destinée à traiter les désordres pathologiques et/ou physiologiques associés à la libération de substance P.
- 10 2. Utilisation d'au moins un sel de strontium dans un milieu physiologiquement acceptable dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique, pharmaceutique et/ou vétérinaire destinée à traiter les affections cutanées, les affections bronchopulmonaires, les algies, les affections gastro-intestinales et/ou les maladies du système nerveux central.
- 15 3. Utilisation d'au moins un sel de strontium dans un milieu physiologiquement acceptable dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique, pharmaceutique et/ou vétérinaire destinée à traiter la dermatite atopique, l'eczéma, le psoriasis, l'acné.
- 20 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le sel de strontium est choisi parmi le chlorure, le carbonate, le borate, le nitrate, l'acétate, l'hydroxyde, le sulfate, les sels d'acides de fruits et les sels d'acides aminés.
- 25 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel est un nitrate ou un chlorure.
- 30 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel de strontium est utilisé en une quantité représentant de 0,001 à 30 % du poids total de la composition.
- 35 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel de strontium est utilisé en une quantité représentant de 0,5 à 10 % du poids total de la composition.
- 40 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un corticoïde.
- 45 9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins une eau minérale et/ou thermale.
10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition se présente sous une forme appropriée pour une application topique, injectable ou ingérable.
11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le milieu physiologiquement acceptable est une solution aqueuse, huileuse ou hydroalcoolique, une émulsion eau-dans-huile, une

émulsion huile-dans-eau, une microémulsion, un gel aqueux, un gel anhydre, un sérum, une dispersion de vésicules.