

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 80 18677**

---

(54) Compositions à base de méthylsulfonylméthane, procédé pour leur purification et leurs utilisations notamment en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 61 K 31/10, 7/043, 7/48.

(22) Date de dépôt..... 28 août 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA, 30 août 1979, n° 071.068.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 10 du 6-3-1981.

---

(71) Déposant : HERSCHLER Robert J., résidant aux EUA.

(72) Invention de : Robert J. Herschler.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,  
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention se rapporte à des compositions à base de méthylsulfonylméthane servant au traitement de la peau, des ongles, des autres tissus et/ou fluides physiologiques d'un sujet humain ou animal.

5 Plus précisément, elle concerne des compositions à base de méthylsulfonylméthane qu'on peut utiliser pour ramollir, lisser, lubrifier et conserver la souplesse des tissus humains, pour diminuer la fragilité des ongles des mains et des pieds et pour diluer le sang.

10 Il existe à présent un certain nombre de substances connues pour ramollir la peau et lui apporter d'autres avantages en application locale. La plus populaire de ces substances est la lanoline, qu'on peut appliquer localement en toute sécurité et qu'on utilise  
15 en grandes quantités dans les produits cosmétiques.

Toutefois, pour donner un effet appréciable, la lanoline doit être appliquée à la peau fréquemment et en grande quantité. Même dans de telles conditions, l'effet de ramollissement sur la peau est moins marqué  
20 que celui auquel on parvient avec des quantités moins fortes d'autres substances possédant la même propriété. Les compositions contenant de la lanoline en quantité suffisante peuvent conférer à la peau un toucher gras et tacher les vêtements si elles ne sont pas bien  
25 absorbées par la peau.

En raison des inconvénients de la lanoline en tant qu'agent ramollissant la peau, on a déjà consacré de nombreuses recherches à la mise au point d'autres substances pour le traitement de la peau. Malheureusement, la plupart des substances découvertes sont d'origine synthétique et non naturelle. Ces substances sont suspectes du point de vue médical et dans certains cas produisent des effets secondaires qui les rendent impropres à l'utilisation dans des produits cosmétiques ou autres servant au traitement des tissus humains ou des liquides physiologiques.

Cependant, l'urée, qui est une substance existant à l'état naturel dans les organismes animaux, constitue une exception. L'urée a été utilisée avec un succès appréciable pour le ramollissement de la peau et le traitement des maladies de la peau. Couramment, l'urée est appliquée sous forme de solution aqueuse ou de crème. Toutefois, de tels produits à base d'urée n'ont qu'une durée de conservation limitée car l'urée a tendance à se décomposer spontanément. Si l'on veut obtenir une composition pour le traitement de la peau dont la durée de conservation avant emploi soit raisonnable, il faut donc ajouter des préservateurs stabilisant l'urée.

Le problème de la décomposition de l'urée a été étudié par un certain nombre de chercheurs. Ainsi, par exemple, Gunner P.E. Swanbeck a découvert des additifs variés permettant de stabiliser l'urée dans une composition pour le traitement de la peau. Dans le brevet des Etats-Unis n° 3 666 863, il suggère l'utilisation de l'acide lactique en tant que préservateur pour des compositions pour le traitement de la peau contenant de l'urée. Dans le brevet britannique n° 1 411 432, le même inventeur décrit une composition pour le

traitement de la peau contenant de l'urée en combinaison avec un ou plusieurs sels choisis dans le groupe formé par le chlorure de sodium, le thiosulfate de sodium et l'orthophosphate monosodique.

5           Même des compositions d'urée stabilisées du type décrit dans les publications ci-dessus ont des limitations. Plus précisément, l'efficacité de l'urée en tant qu'agent de traitement de la peau est quelquefois inférieure à ce que l'on souhaiterait.

10           Une autre substance proposée pour l'utilisation dans des compositions pour le traitement de la peau est le diméthylsulfoxyde (DMSO). Selon le brevet des Etats-Unis n° 3 549 770, le DMSO présente de l'intérêt en ce qu'il soulage les signes et les symptômes de la  
15           douleur et l'inflammation des tissus ; il favorise la régénération des tissus chez un sujet auquel on a greffé de la peau ou qui souffre de brûlures ou de dommages aux tissus. Toutefois, le DMSO provoque fréquemment des réactions dermiques défavorables de sorte que jusqu'à  
20           maintenant on le considérait comme impropre à l'utilisation dans les produits cosmétiques et autres produits non pharmaceutiques.

          D'une manière générale, il s'est avéré difficile de trouver des substances pouvant être utilisées pour  
25           le traitement des tissus et des liquides physiologiques des sujets animaux sans provoquer des effets secondaires défavorables. Ainsi, par exemple, après des recherches approfondies, le dextrane a trouvé une large acceptation en tant que diluant du plasma sanguin et est couramment  
30           utilisé en tant que diluant du sang. Malgré cette large acceptation, le dextrane a un poids moléculaire plus élevé et plus variable que la plupart des constituants normaux du sang et de nombreux sujets auxquels on administre cette substance ont des réactions allergiques.

D'autres diluants du sang ont des inconvénients encore plus graves ; de sorte qu'il n'y a pas de diluant du sang ou du plasma qui soit universellement accepté.

5 La demanderesse a maintenant découvert que des compositions contenant du méthylsulfonylméthane (MSM) pouvaient être utilisées efficacement pour ramollir la peau, pour diluer le sang et pour d'autres applications variées. Les compositions à base de MSM sont stables et sûres à l'administration à des sujets humains ou  
10 animaux et permettent par conséquent de supprimer de nombreux problèmes rencontrés antérieurement.

En particulier, les compositions à base de MSM appliquées localement ont pour la peau des effets bénéfiques très supérieurs à ceux de la lanoline ou de  
15 l'urée et le MSM peut être combiné avec la lanoline et/ou l'urée pour former des produits pour la peau d'une efficacité exceptionnelle.

Le MSM s'est avéré posséder des propriétés utiles variées à l'application sur des tissus animaux  
20 quelconques sujets à des formations de liaisons chimiques indésirables, y compris la réticulation. On a observé qu'il embellissait le teint, renforçait le cuir chevelu et la chevelure et d'une manière générale rendait le corps de l'utilisateur plus souple et plus  
25 "à l'aise". Divers produits à base de MSM présentent également un grand intérêt en tant que véhicules doux pour des produits pharmaceutiques.

Des produits pour la manucure peuvent également contenir du MSM. De tels produits peuvent accroître la  
30 résistance des ongles dont ils diminuent la fragilité et peuvent être utilisés pour le ramollissement du cuticule qui est ensuite facile à éliminer.

Selon l'application prévue, un produit peut contenir le MSM en solution ou en dispersion. Il peut prendre la forme d'une crème, d'une lotion, d'un gel ou d'une pâte pour l'administration locale ou d'un  
5 liquide, d'un solide ou de vapeurs pour l'administration par d'autres voies telles que l'injection, l'inhalation, l'ingestion orale et d'autres voies analogues.

La présence de MSM a tendance à stabiliser les compositions contenant de l'urée en inhibant la  
10 décomposition spontanée de cette dernière. De même, l'urée stabilise le MSM dans les compositions de sorte que le MSM et l'urée conviennent remarquablement bien à l'utilisation conjointe.

Par ailleurs, le DMSO peut être introduit dans  
15 certaines compositions de MSM pour accroître leur efficacité. Les réactions dermiques défavorables fréquemment rencontrées à l'utilisation du DMSO ne se produisent plus lorsqu'on utilise certaines de ces compositions à base de MSM et de DMSO.

20 Une composition aqueuse à la concentration appropriée de MSM constitue un excellent diluant du sang. Dans une telle composition, le MSM est non-allergène, non-pyrétique et n'a pas d'effets pharmacologiques gênants même lorsqu'on l'administre en quantités  
25 relativement fortes en tant que diluant du sang. Le MSM a un poids moléculaire très inférieur à celui du dextrane et cependant subsiste plus longtemps dans l'organisme.

30 Le MSM est une substance existant à l'état naturel dans les tissus et les liquides physiologiques d'au moins tous les animaux supérieurs. Il peut être isolé du lait de mammifère, par exemple du lait de vache. On le trouve également à l'état naturel dans les excréments des animaux supérieurs tels que l'homme,  
35 chez lequel on le trouve dans l'urine.

Le MSM a une toxicité excessivement basse à l'égard de toutes les formes de vie, végétales aussi bien qu'animales. A l'exception de son effet bénéfique sur les tissus animaux, il apparaît totalement inerte à l'égard des diverses réactions chimiques impliquées dans les processus de la vie.

Le MSM utilisé dans les produits cosmétiques et autres produits utilisés pour le traitement des tissus et/ou des liquides physiologiques d'un sujet humain doit être pratiquement pur. Par suite, la demanderesse a mis au point un procédé perfectionné pour le purifier.

L'invention concerne donc en premier lieu une composition convenant à l'application sur les tissus d'un sujet humain ou animal, composition sûre et efficace à l'égard du ramollissement, de l'adoucissement et/ou de l'agrément de la peau ou des autres tissus.

La composition selon l'invention est stable pendant des durées prolongées, de sorte qu'elle peut être vendue pratiquement pour l'utilisation en tant que produit de traitement cosmétique ou produit pour les soins de la peau.

Les compositions de MSM selon l'invention peuvent prendre des formes variées et être utilisées selon des modes de traitement variés selon l'état ou les parties du corps à traiter. Dans un mode de réalisation particulier, ces compositions sont sous la forme de liquides visqueux qui peuvent être facilement appliqués localement ou sous forme de liquides injectables qu'on peut administrer dans les tissus sous-cutanés ou les liquides physiologiques.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées pour le traitement de la peau en vue de favoriser la conservation de son humidité, de soulager de la gêne résultant de l'irritation de la peau et de

ramollir, adoucir et lubrifier la peau.

Elles peuvent également être utilisées pour le traitement du tissu conjonctif d'un sujet humain ou animal pour le protéger contre la réticulation du collagène et d'autres protéines des tissus et amoindrir la déshydratation et autres altérations des supports d'association comme l'acide hyaluronique.

Dans un autre aspect, les compositions selon l'invention peuvent être utilisées comme véhicules neutres pour des agents pharmaceutiques, ces véhicules ne manifestent aucune activité pharmacologique gênante ou indésirable.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées également pour diminuer la fragilité des ongles des mains ou des pieds.

Elles peuvent encore être utilisées pour ramollir le tissu des cuticules et permettre leur élimination par un simple frottement léger.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées comme diluants sûrs et universellement acceptables du sang.

Dans un autre aspect, l'invention concerne un procédé pour purifier le MSM à un point où il peut être introduit dans des produits cosmétiques ou autres destinés au traitement des tissus ou des liquides physiologiques de sujets animaux.

D'autres buts et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description ci-après.

Le méthylsulfonylméthane (MSM) est un agent actif qu'on peut utiliser en toute sûreté et avec efficacité pour le traitement des sujets humains ou animaux. Il peut être administré par des voies nombreuses et pour des buts variés.

Le MSM peut être introduit avantageusement dans des produits cosmétiques ou autres destinés à l'application sur la peau. De telles compositions, appliquées localement, peuvent embellir le teint, améliorer l'état  
5 du cuir chevelu et de la chevelure et rendre le corps de l'utilisateur plus souple et plus "à l'aise". Les produits cosmétiques liquides peuvent contenir le MSM en solution ou émulsion aqueuse ou non aqueuse.

Les compositions contenant le MSM peuvent prendre  
10 la forme de liquides injectables pour administration sous-cutanée. Pour l'administration locale, la composition consiste de préférence en une solution ou émulsion contenant des agents épaississants permettant de former une crème, une lotion ou un gel. Le MSM peut être  
15 administré dans un mélange, par exemple sous forme d'un mélange de cristaux de MSM et d'huile d'arachide, qu'on implante par voie chirurgicale, ou sous forme de composé sec dans des poudres pour soins corporels. Il peut être  
20 introduit dans des sirops, des comprimés ou des capsules qu'on ingère en vue de préserver la souplesse des tissus intestinaux et autres. Pour l'application aux tissus pulmonaires, le MSM peut être vaporisé ou dispersé sous forme d'aérosol pour inhalations. Certaines compositions aqueuses à base de MSM peuvent être administrées par  
25 voie intraveineuse en tant que diluants non toxiques et non allergènes du sang et modifiant des tissus internes.

Un avantage important du MSM, indépendamment du mode ou du motif de l'administration, réside dans la non intervention de ce composé dans les diverses  
30 réactions chimiques intervenant dans le processus de la vie. A l'exception de son effet d'inhibition sur la réticulation, le MSM semble inerte à l'égard des tissus et des liquides physiologiques des êtres vivants.

En raison de son inertie, le MSM peut être combiné avec des solvants et/ou des émulsifiants non irritants, formant alors d'excellents véhicules pour des substances pharmaceutiques. Ces véhicules apportent l'agent  
5 pharmaceutique et, simultanément, améliorent l'état des tissus conjonctifs du sujet. Son inertie fait en outre du MSM un agent supérieur pour la préparation de solutions aqueuses servant à la dilution du sang comme on le verra plus en détails ci-après.

10 Pour la préparation des compositions à base de MSM, il est important de considérer les propriétés physiques de ce dernier. Le MSM qu'on trouve dans le commerce est une substance cristallisée blanche et sans odeur, fondant à 109°C et bouillant à 238°C. Il a  
15 tendance à sublimer au chauffage. Son poids moléculaire est de 94,13, sa densité d'environ 1,45 et son indice de réfraction de 1,42 à 20°C.

Les caractéristiques de solubilité du MSM sont très vastes et même inhabituelles. Il faut tenir compte  
20 de ces caractéristiques dans la préparation et l'utilisation des compositions à base de MSM selon l'invention. Le MSM est très soluble dans l'eau chaude mais peut soluble au voisinage du point de congélation de l'eau. Ainsi, par exemple, on peut dissoudre plus d'1 kg de  
25 MSM dans 100 g d'eau à 88°C mais on n'en dissout qu'environ 33,9 % dans 100 g d'eau à 26°C. Le MSM est soluble dans des nombreux solvants organiques et lui-même provoque la solvatation de nombreux composés organiques et minéraux.

30 Les produits contenant le MSM en solution aqueuse doivent en général contenir au maximum 20 % en poids environ de MSM et de préférence 15 % en poids environ au maximum. On peut préparer des solutions contenant du MSM à des concentrations plus fortes en

utilisant d'autres solvants acceptables pour l'usage pharmaceutique, par exemple la glycérine et/ou l'éthanol. On peut également préparer des compositions aqueuses de MSM à haute concentration, convenant pour certaines applications particulières, en dissolvant du MSM cristallisé dans de l'eau chaude immédiatement avant l'application.

Le MSM se comporte bien également dans les émulsions telles que celles formées à l'aide d'un polymère de l'acide acrylique réticulé par un agent polyfonctionnel. Le produit du commerce Carbopol 934P de la firme B.F. Goodrich Chemical Company, Cleveland, Ohio, Etats-Unis, constitue un polymère approprié. On peut préparer d'autres émulsions qui conviennent à l'aide de polymères cellulosiques modifiés comme l'hydroxy-éthylcellulose.

Lorsque le MSM doit être administré à des sujets humains ou animaux, il doit être présent dans une composition acceptable pour la voie d'administration prévue. En d'autres termes, la composition ne doit pas contenir le MSM à une concentration forte au point qu'il pourrait être nocif ; et la composition ne doit pas contenir des substances inutilement toxiques ou des substances qui réagissent avec le MSM en formant des produits indésirables.

a) Administration du MSM sur des tissus conjonctifs

On ne connaît pas exactement les raisons pour lesquelles le MSM amollit et apporte d'autres avantages à la peau animale. On pense qu'une partie normale du processus de vieillissement consiste en la réticulation progressive ou liaison de protéines telles que le collagène dans le tissu conjonctif animal, spécialement la peau. De telles réticulations (éventuellement par

liaisons covalentes hydrophobes ou hydrogène et/ou par association de van der Waals) raidissent et durcissent les tissus. Il semble que le MSM agisse en ramollissant et en préservant la souplesse des tissus conjonctifs  
5 par inhibition de la formation des liaisons dans ce tissu, dans les protéines et autres composants des tissus, et peut-être même en attaquant les liaisons existantes. Ainsi, les avantages observés à l'utilisation du MSM peuvent résulter d'un amoindrissement de la déshydratation  
10 de substances physiologiques comme l'acide hyaluronique et l'élastine, et des effets avantageux du MSM sur le fibrinogène.

La quantité de MSM à introduire dans une composition particulière peut varier dans des limites étendues  
15 selon l'application prévue. Lorsqu'on traite la peau naturellement molle et souple d'enfants, une composition contenant même des quantités minimales de MSM peut apporter des avantages. Pour le traitement du tissu conjonctif de sujets adultes, le MSM doit représenter au moins 1 %  
20 en poids environ de la composition administrée. Lorsqu'on utilise des compositions contenant au moins 5 % en poids environ de MSM, on obtient des résultats qui ne sont pas supérieurs en correspondance.

La concentration maximale de MSM dans les compositions pour l'application locale est d'environ 15 %  
25 en poids et de préférence au maximum d'environ 10 % en poids. Toutefois, on peut utiliser des quantités plus fortes de MSM si la composition est chauffée et mélangée avant l'application locale.

30 Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée. Dans ces exemples, les indications de parties et de pourcentages s'entendent en poids sauf mention contraire.

### Exemples

Dans les exemples qui suivent, on met en évidence l'activité du MSM à l'égard du ramollissement, de l'adoucissement et d'une manière générale de l'inhibition du vieillissement de la peau et des autres tissus animaux ; on montre également que l'absence d'interactions du MSM avec d'autres processus fait qu'il convient à l'utilisation dans des véhicules pour substances pharmaceutiques et en tant que diluant du sang.

#### Exemple 1

Pour mettre en évidence l'efficacité du MSM dans la préservation de la souplesse des tissus conjonctifs animaux, on sacrifie et on saigne des jeunes lapins. On retire une partie des lits vasculaires de ces animaux et on les divise en trois groupes pour essais. Ceux du premier groupe sont infiltrés par une solution à 10 % de MSM dans l'eau. Ceux du deuxième groupe sont infiltrés par une solution aqueuse à 10 % de MSM et 10 % d'urée. Le troisième groupe est infiltré par une solution saline isotonique.

Au bout de 4 heures, on retire des sections des veines et des artères des lits de chaque groupe et on les immerge dans une solution classique de fixateur-durcisseur à base de formaldéhyde du type utilisé pour la conservation des tissus pour l'examen histologique. Après immersion pendant 20 mn, on retire les veines et les artères de la solution de durcisseur et on examine. On n'observe pas de durcissement des tissus dans les veines et artères des deux premiers groupes expérimentaux. Les tissus des veines et artères des lits vasculaires du troisième groupe présentent un durcissement important. Ces résultats montrent que le MSM, avec ou sans urée, empêche le durcissement des tissus des veines et artères, apparemment en bloquant la réticulation des tissus conjonctifs induite par le formaldéhyde.

Exemple 2

On procède à une série d'essais pour déterminer l'effet du MSM sur du collagène hydrolysé, en tant que collagène représentatif de celui qu'on trouve dans la couche extérieure de la peau animale et qui durcit en se déshydratant.

On prépare 5 solutions aqueuses de MSM contenant respectivement 2, 4, 6, 8 et 10 % de ce dernier. On chauffe chacune des solutions et on les combine avec un échantillon de collagène modifié à un rapport de 9:1. Normalement, le collagène combiné avec de l'eau chaude forme un gel par des liaisons physiques et chimiques. Toutefois, lorsque les mélanges de cet exemple sont refroidis à température ambiante, il ne s'est pas produit de gélification dans les mélanges contenant les solutions de MSM à 8 et 10 %.

b) Administration de MSM et d'urée dans des tissus conjonctifs

Une autre découverte réside en ce que l'addition d'urée à une composition de MSM améliore l'efficacité de cette composition en tant qu'agent de traitement des tissus, au-delà de toute attente. Bien que l'urée soit connue pour avoir certains avantages à l'application sur la peau, on ne pense pas que l'urée seule ait un effet quelconque dans l'inhibition de la réticulation par liaisons chimiques du collagène.

Comme on le verra dans les exemples qui suivent, les compositions contenant à la fois du MSM et de l'urée ont une activité beaucoup plus forte à l'égard de l'inhibition de la structure par liaisons des substances contenues dans le tissu conjonctif que les compositions contenant l'un ou l'autre de ces composants seulement. Il semble que la présence d'urée conduise à une accélération de la pénétration du MSM dans les tissus. En

outre, les résultats expérimentaux montrent des effets bénéfiques accrus au-delà de ce qu'on aurait pu attendre d'une accélération de la pénétration du MSM seul.

5 Dans les compositions à base de MSM destinées à être appliquées sur les tissus d'un sujet animal, même des petites proportions d'urée peuvent contribuer à améliorer la souplesse générale de la peau. Toutefois, la composition prend une efficacité particulière lorsque l'urée est présente en quantités permettant  
10 de multiplier l'activité du MSM. Une telle composition contient au moins 1 % environ d'urée et de préférence au moins 5 % environ d'urée.

Exemple 4

15 On répète deux fois l'opération de l'exemple 2. La première fois, on ajoute à 5 échantillons de collagène, à la place des solutions de MSM, des solutions aqueuses à respectivement 2, 4, 6, 8 et 10 % d'urée. Lorsque les échantillons de collagène sont refroidis à température ambiante, on observe que l'urée n'a pas eu d'effet  
20 d'amointrissement sur la réticulation du collagène, dans aucun des mélanges.

La seconde fois, on mélange avec les échantillons de collagène des solutions aqueuses contenant des poids égaux de MSM et d'urée. Une première solution contient  
25 2 % de chacun des deux constituants, une seconde 4 %, une troisième 6 %, une quatrième 8 % et une cinquième 10 %.

Lorsqu'on refroidit à température ambiante, aucun des mélanges de collagène ne forme un gel à l'exception de celui contenant la première solution à 2 % de chacun  
30 des constituants. Ce résultat s'oppose à celui de l'opération de l'exemple 2, qui faisait apparaître l'absence d'inhibition de la réticulation dans le cas de solutions de MSM à moins de 8 % et à ceux de la première répétition du présent exemple dans laquelle il n'y avait  
35 pas d'inhibition de la réticulation par les solutions

contenant l'urée seule.

Comme la réticulation du collagène peut donc être limitée efficacement par application de MSM et cette limitation encore accentuée par l'addition d'urée, les compositions contenant ces deux constituants peuvent être administrées à des tissus animaux en vue de s'opposer à la réticulation du collagène associée au processus de vieillissement et à divers processus maladifs. Il apparaît clairement que la souplesse et la flexibilité associées à la peau jeune et saine peuvent être conservées et qu'on peut régénérer au moins en partie les peaux vieilles, malsaines ou usées.

Exemple 4A

On amène des sections de peau de cadavres humains à poids constant dans une étuve à 50 % d'humidité relative. On divise ces sections en 4 groupes. Chacun des groupes de sections est immergé dans une solution aqueuse différente, comme indiqué ci-après :

<u>Groupe</u>	<u>Solution aqueuse</u> (en poids)
1	MSM 10 %
2	urée 10 %
3	( MSM 10 % ( urée 10 %
4	solution saline isotonique

Dans tous les cas, les sections sont immergées pendant 2 heures, séchées au buvard et stabilisées à 50 % d'humidité relative.

La peau de cadavre peut être considérée comme se comportant de la même manière que les couches extérieures de l'épiderme d'un être humain en bonne santé ; on constate qu'elle retient moins de 15 % d'humidité lorsqu'on la traite par la solution saline isotonique (groupe 4) et qu'on la stabilise. La peau traitée par

la solution contenant du MSM seul (groupe 1) est nettement plus souple et conserve 30 à 35 % d'humidité. On observe les plus fortes teneurs en humidité et la plus grande souplesse dans les sections traitées à la fois par le MSM et l'urée (groupe 3). Les sections traitées par la solution d'urée (groupe 2) font apparaître une rétention légèrement améliorée de l'humidité, mais inférieure à celle des sections du groupe 3.

Les résultats obtenus dans cet exemple montrent que le MSM peut servir d'additif à un liquide d'embauement en vue de maintenir la souplesse des tissus.

#### Exemple 5

On procède à des essais variés en vue de déterminer l'efficacité des compositions contenant du MSM et de l'urée dans le traitement de sujets humains dont la peau présente un stratum corneum épaissi.

On applique une première solution contenant 10 g de MSM, 45 g d'eau et 45 g d'éthanol, trois fois par jour sur la peau d'un sujet humain présentant un stratum corneum épaissi. Après application trois fois par jour pendant une semaine, on constate que la peau est nettement plus molle et plus lisse.

On applique une seconde solution contenant 10 g d'urée, 45 g d'eau et 45 g d'éthanol à la peau d'un sujet humain présentant un stratum corneum épaissi. Au bout d'une semaine, on observe des petites améliorations dans la souplesse de la peau mais la peau n'est ni plus molle ni plus lisse.

On applique une troisième solution contenant 5 g de MSM, 5 g d'urée, 45 g d'eau et 45 g d'éthanol à la peau de plusieurs sujets humains présentant un stratum corneum épaissi. Après une période d'application de

3 fois par jour pendant une semaine, on constate que la peau de ces sujets, dans les régions d'application, est exceptionnellement molle et lisse. Bien que la composition ne contienne que 5 % de MSM, l'effet physiologique résultant de l'application de cette solution combinée est supérieur à celui obtenu par application des deux premières solutions contenant 10 % de MSM et 10 % d'urée respectivement.

Exemple 6

En vue de déterminer la quantité de MSM et d'urée nécessaire pour parvenir à un effet souhaité, on procède à une série d'essais sur la peau saine de sujets humains. On prépare 11 compositions séparées contenant des quantités différentes de MSM et d'urée. Le solvant de chacune des compositions est un liquide constitué de volumes égaux d'eau et d'éthanol.

On applique les compositions quotidiennement à des sujets séparés, et on note pour chacun des sujets la date à laquelle on relève pour la première fois une peau plus molle et plus lisse. Les résultats de ces essais sont rapportés dans le tableau ci-après.

<u>Composition</u>		<u>Résultat</u>
<u>% de MSM</u>	<u>% d'urée</u>	
1	1	Amélioration constatée au bout de 3 semaines
1	2	Amélioration constatée au bout de 3 semaines
2	2	Amélioration constatée au bout de 3 semaines
3	3	Amélioration constatée au bout de 2 semaines
4	4	Amélioration constatée au bout d'1 semaine
5	5	Amélioration constatée en moins d'1 semaine
6	6	Amélioration constatée en moins d'1 semaine
7	7	Amélioration constatée en moins d'1 semaine
8	8	Amélioration constatée en moins d'1 semaine
9	9	Amélioration constatée en moins d'1 semaine
10	10	Amélioration constatée en moins d'1 semaine

Les résultats rapportés dans le tableau ci-dessus montrent que les peaux sont plus souples et plus lisses même avec des solutions contenant de faibles quantités de MSM et d'urée appliquées pendant un certain temps.

5 Plus précisément, on constate qu'une composition donne des effets avantageux à des concentrations en MSM et en urée descendant jusqu'à 1 % pour chacun des deux composants. On observe une amélioration rapide de l'état de la peau, souple et lisse, avec une solution contenant  
10 5 % ou plus de chacun des deux composants.

#### Exemple 7

Les compositions contenant du MSM et de l'urée améliorent la souplesse et la flexibilité de la peau même chez des personnes souffrant d'états anormaux de  
15 la peau. Dans un essai, deux sujets humains souffrant de la maladie "de la peau qui adhère aux os" ou sclérose systémique progressive ont peu répondu à des traitements classiques pratiqués en vue de ramollir la peau et de diminuer la gêne des mains et des pieds.

20 On prépare alors pour le traitement de ces sujets un produit contenant 20 % de MSM, 20 % d'urée, 30 % de diméthylsulfoxyde et 30 % d'eau. On forme une solution en chauffant à 40°C environ.

25 On traite les sujets en plaçant 15 ml de la solution dans un sac en matière plastique et en enveloppant une main ou un pied dans le sac. La main ou le pied enveloppé du sac de matière plastique est ensuite immergé dans un bain d'eau maintenu aussi  
30 chaud que le sujet le tolère, en prenant soin de ne pas diluer la solution.

On immerge ainsi les mains et les pieds pendant 30 minutes, 3 fois par jour pendant deux semaines. On constate une diminution de la gêne et une plus grande souplesse et flexibilité de la peau.

Le diméthylsulfoxyde a été introduit dans la solution pour favoriser la pénétration du MSM et de l'urée dans le tissu affecté. L'administration du DMSO n'a pas provoqué d'effets secondaires gênants.

5 Exemple 8

On peut appliquer des compositions contenant du MSM et de l'urée, correctement formulées, à la peau lésée ou enflammée sans provoquer de réactions défavorables.

10 On prépare un gel contenant du MSM et de l'urée à la formule ci-après :

	H <sub>2</sub> O	780	g
	urée	80	g
	MSM	50	g
	Carbowax 600 (PEG-12)	50	g
15	glycérine	20	g
	Carbopol 940 (carbomère-940)	4	g
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (dans 10 ml d'eau)	0,25g	

On applique ce produit sur la peau de sujets présentant des troubles variés, y compris l'irritation par des couches, des abrasions, des coups de soleil, des brûlures par la chaleur et des éraflures par plantes épineuses. En aucun cas les sujets n'éprouvent la gêne instantanée du type rencontré fréquemment à l'application de préparations médicinales. Dans un certain nombre de cas, le produit a un effet calmant sur la peau affectée et apporte un revêtement protecteur sur la région affectée.

25 Exemple 9

30 On a trouvé que le MSM et l'urée pouvaient être utilisés avec efficacité dans des compositions plus complexes telles que des crèmes, des lotions et des gels, c'est-à-dire les formes les plus appréciées pour les produits cosmétiques. Un tel produit, un gel contenant du Carbopol 940 en tant qu'agent épaississant, peut être préparé par combinaison des composants  
35 ci-après :

	eau	796	g
	urée	80	g
	MSM	50	g
	Carbowax 600 (PEG-12)	50	g
5	glycérine	20	g
	Carbopol 940 (carbomère-940)	4	g
	2,2',2"-nitrilotriéthanol	1,75	g
	KOH	0,25	g

50 sujets humains ont appliqué ce produit sur la  
 10 peau de la main et du pied droits pendant 3 semaines,  
 matin et soir (2 fois par jour). Le gel a été appliqué  
 en quantité suffisante pour former une pellicule  
 blanche mate sur la main et le pied droits, après quoi  
 on a éliminé l'excès de gel par lavage à l'eau. On a  
 15 demandé aux sujets de s'abstenir de tout autre produit  
 cosmétique au cours de la période d'essai.

Au bout d'une semaine, les observateurs notent  
 une amélioration appréciable de la souplesse de la peau,  
 du lisse et de l'agrément. 7 sujets continuent l'appli-  
 20 cation du produit sur la main et le pied droits pendant  
 une seconde semaine. A la fin de cette période, on  
 observe de nouvelles améliorations de souplesse, de  
 lisse et d'agrément.

#### Exemple 10

25 On peut également ajouter le MSM, seul ou avec  
 l'urée, à des produits cosmétiques variés autres que les  
 lotions, crèmes et gels pour la peau. Ainsi, par exemple,  
 on a préparé un shampooing avec les composants ci-après :

	eau	800	g
30	MSM	100	g
	urée	100	g
	Carbowax 400 (PEG-8)	50	g
	laurylsulfate de sodium	100	g
	laurylsulfate d'ammonium	75	g
35	Cocamide MEA	5	g

On a fait essayer ce shampooing à la fois par des sujets présentant une chevelure et un cuir chevelu sain et par des sujets présentant des troubles de dermatites séborrhéiques. Les deux groupes ont trouvé le shampooing efficace, laissant la chevelure facile à coiffer et assouplissant le cuir chevelu. Les sujets présentant des pellicules ont constaté une diminution des démangeaisons, des formations de pellicules et de l'inflammation du cuir chevelu après seulement 4 à 5 lavages.

Exemple 11

On prépare un gel pour l'esthétique de la chevelure, contenant du MSM et de l'urée, à la formule ci-après :

15	H <sub>2</sub> O (additionnée d'ammoniaque)	76 g
	polyvinylpyrrolidone (PVP) solution aqueuse à 45 %	6,0 g
	Carbopol 940 (carbomère-940)	0,5 g
	MSM	5 g
	urée	5 g
20	éthanol	2 g
	Carbowax 600 (PEG-12)	5 g

Lorsqu'on l'applique à la chevelure de sujets humains, cette composition s'avère plus efficace qu'un produit comparable du commerce pour les soins de la chevelure. Plusieurs sujets présentant des troubles persistants de démangeaisons du cuir chevelu observent une diminution des démangeaisons. Chez deux sujets on constate une diminution des pellicules.

Exemple 12

Des sujets ont utilisé le gel de l'exemple 8 comme produit avant rasage avec de bons résultats. Les sujets qui l'ont appliqué avant d'aller se coucher ou même quelques minutes avant de se raser (avec une crème à raser du commerce) ont constaté un rasage plus

agréable, plus facile et plus net avec un rasoir à lame que dans le cas où on utilise la crème à raser du commerce seule. On constate également une diminution de la traction exercée par le rasoir.

5 Par utilisation de ce gel, on peut raser facilement les poils de la jambe sans appliquer au préalable une crème à raser du commerce. Dans tous les cas, le produit laisse la peau avec un toucher plus doux et plus lisse.

10 Exemple 13

On prépare un produit pour le traitement des ongles à partir des composants suivants :

	eau	50 %
	MSM	10 %
15	urée	10 %
	glycérine	5 %
	diméthylsulfoxyde	20 %
	glyoxal (solution aqueuse à 30 %)	5 %

20 On applique ce produit à l'aide de tampons de coton sur les ongles de sujets humains et on l'y laisse pendant au moins 15 minutes. A l'expiration de cette période, les ongles sont renforcés, c'est-à-dire moins cassants et le cuticule est ramolli au point qu'on peut l'éliminer en frottant légèrement.

25 On ne sait pas exactement pourquoi l'application du produit diminue la fragilité de l'ongle. Il semble cependant que le MSM soit capable d'inhiber la réticulation directionnelle dans l'ongle. Il peut même briser les liaisons transversales formées naturellement qui  
30 sont la cause de structures trop rigides responsables de la fragilité de l'ongle.

La composition ci-dessus est améliorée par la présence de 20 % de diméthylsulfoxyde (DMSO) qui accélère la pénétration du MSM et de l'urée dans l'ongle.

Les sujets utilisant cette composition ne présentent pas de rougissement ni d'irritation de la peau entourant l'ongle. Le DMSO est un irritant de l'épiderme pour de nombreux sujets, de sorte que l'absence de réactions de la peau constitue un fait tout à fait inattendu.

Exemple 14

On prépare des vernis pour ongles contenant du MSM à partir de solutions à 25 % de MSM dans l'acétate d'éthyle ou d'amyle. On mélange ces solutions avec les vernis pour ongles de plusieurs fabricants bien connus des Etats-Unis dans des proportions telles que les mélanges contiennent environ 5 % de MSM. Les sujets utilisant les vernis mélangés préparés ci-dessus ont des ongles qui deviennent moins cassants au fur et à mesure des applications répétées. Par ailleurs, les vernis reformulés sont plus faciles à éliminer que les vernis commerciaux d'origine par les dissolvants du commerce.

Exemple 15

On observe également des diminutions des fragilités des ongles à l'utilisation répétée de dissolvants du commerce pour vernis des ongles, reformulés avec du MSM. On a combiné des dissolvants du commerce pour vernis pour ongles, dissolvants contenant des esters, des cétones et des alcools, avec du MSM en quantité telle que les mélanges obtenus contiennent de 5 à 10 % de ce dernier. On a constaté que ces mélanges diminuaient avantageusement la fragilité des ongles.

c) Administration orale du MSM

Exemple 16

On a procédé à des essais sur animaux d'expérience en vue de déterminer leurs réactions éventuelles à l'administration orale de compositions à base de MSM ; on a préparé une solution à 40 % de MSM dans l'eau distillée. On a administré cette solution par voie orale

à des rats de laboratoire en quantités correspondant à 20 g de MSM par kg de poids corporel et par jour.

Après 6 semaines d'administration, aucun des animaux n'est mort ni n'a présenté des symptômes ou des comportements inhabituels.

c) Le MSM dans des véhicules

Du fait que le MSM est pratiquement inerte à l'égard de la chimie de l'organisme, les compositions contenant cette substance constituent d'excellents véhicules pour produits pharmaceutiques. A l'utilisation, le MSM donne les résultats avantageux décrits ci-dessus. Le MSM ne réagit pas avec les substances pharmaceutiques courantes et comme on le verra ci-après, le MSM peut en réalité stabiliser certaines substances telles que l'urée, de sorte que la durée de conservation de certaines préparations pharmaceutiques peut être prolongée par introduction de MSM.

Exemple 17

On a apprécié la composition de l'exemple 9 à l'utilisation en tant que véhicule éventuel pour des agents connus pour leurs propriétés avantageuses cosmétiques, de traitement de la peau et/ou de répulsion des insectes. On a préparé des compositions variées avec la composition de l'exemple 9 comme véhicule.

Dans tous les cas, on a combiné 150 g de la composition de l'exemple 9 dans un mixer ménager à haut effet de cisaillement avec 10 g d'un agent actif et on a mélangé la combinaison avec soin. On a ainsi préparé des compositions combinées contenant chacune l'un des agents actifs ci-après :

5 palmitate de propyle,  
lanoline hydratée,  
huile minérale Codex  
huile d'olive,  
5 huile d'arachide,  
solution de thiabendazole (à 3 % dans le DMSO)  
phosphate d'érythromycine (à 10 % dans le DMSO aqueux),  
testostérone (solution à 5 %),  
triamcinolone (solution à 5 %),  
10 aminobenzoate d'éthyle (solution à 10 %),  
iode (solution à 10 %),  
acide nicotinique (solution à 10 %)  
fluorouracile (solution à 2 %),  
concentrés de vitamine A et de vitamine D,  
15 édétate disodique,  
goudron de genièvre (solution à 10 %)  
méta-déiphène (solution alcoolique à 50 %).

Les compositions sont stables. Appliquées sur la  
peau, elles provoquent les effets d'assouplissement des  
20 tissus décrits dans l'exemple 9 sans diminution de  
l'efficacité de l'agent. Ces essais permettent de conclure  
logiquement que la composition de l'exemple 9 peut être  
utilisée avec de grands avantages comme véhicule pour des  
substances pharmaceutiques et cosmétiques extrêmement variées.

25 e) Stabilisation mutuelle MSM-urée

Une découverte inattendue résultant de l'expérimen-  
tation avec les compositions ci-dessus montre que celles  
qui contiennent à la fois du MSM et de l'urée sont plus  
stables que les compositions analogues contenant du MSM ou  
30 de l'urée seuls, apparemment parce que le MSM et l'urée  
ont un effet de stabilisation mutuelle. Le MSM peut donc  
être utilisé comme stabilisant dans presque toutes les  
compositions contenant l'urée, laquelle est sujette à  
décomposition spontanée, et inversement.

Exemple 18

On a procédé à des essais de laboratoire en vue de mettre en évidence la capacité du MSM à inhiber la décomposition spontanée de l'urée. Dans ces essais, on a comparé le gel de l'exemple 8 à une composition témoin, un gel identique mais dans lequel on n'a pas introduit de MSM. On a placé de nombreux échantillons de chacune des compositions dans des tubes de métal revêtu de matière plastique qu'on a scellés et sur lesquels on a placé un capuchon.

Les tubes contenant ces compositions ont été soumis à des cycles successifs de congélation-décongélation. La composition ne contenant pas de MSM se transforme en un liquide après 2 ou 3 cycles ; on n'observe pas le même phénomène avec la composition contenant le MSM même après 10 cycles de congélation-décongélation.

On a maintenu d'autres tubes pendant deux semaines à l'étuve sèche à une température de 75°C. A l'expiration de cette période, dans les tubes contenant la composition sans MSM, des gaz exercent une pression élevée, de sorte que les tubes sont gonflés et chuintent à l'ouverture. L'odeur de ces gaz indique la présence d'ammoniac, c'est-à-dire une décomposition de l'urée. Dans les tubes de compositions contenant le MSM, on ne constate pas de dégagement de gaz ni cette odeur d'ammoniac. Ainsi donc, dans des conditions de vieillissements accéléré, le MSM stabilise l'urée dans la composition de l'exemple 8.

f) Le MSM dans des diluants pour le sang

Comme on l'a dit précédemment, des essais d'application du MSM ont montré que ce composant n'avait que des effets positifs sur les tissus humains ou animaux. Ses caractéristiques physiques, son inertie à l'égard des réactions chimiques normales de l'organisme font que le

MSM est idéal pour l'utilisation dans la préparation de diluants pour liquides physiologiques comme le sang. Il convient spécialement à l'utilisation comme diluant du plasma car les sujets ne manifestent pas de réaction allergique à l'égard du MSM contrairement à ce qui est le cas lorsqu'on utilise du dextrane.

Une composition à base de MSM destinée à être utilisée comme diluant du sang doit prendre la forme d'une solution créant pratiquement la même pression osmotique que le plasma normal du sang à diluer. Dans de telles compositions qui contiennent principalement de l'eau et du MSM, ce dernier doit représenter de 0,1 à 50 % de la composition. L'utilisation du MSM en quantités situées à l'extrémité inférieure de cet intervalle suppose la présence d'autres substances dissoutes qui, avec le MSM, font que la solution possède pratiquement la même pression osmotique que le liquide physiologique à diluer.

#### Exemple 19

On a procédé à des essais en vue de mettre en évidence l'innocuité d'administrations intraveineuses de compositions à base de MSM pour dilution du sang et/ou pour le traitement systémique de maladies en relation avec le collagène : on a dissous le MSM dans une solution de type connu à 5 % de dextrose en quantité telle que le liquide final contienne 20 % de MSM. On a administré cette composition par voie intraveineuse à un chien pesant 9,5 kg en quantité correspondant à 2 g de MSM par kg de poids et par jour.

Le chien ne présente pas de réactions défavorables aux administrations intraveineuses et son comportement ne nécessite pas une contention physique. Après plusieurs semaines de ce traitement, on ne constate aucun signe de troubles physiques ou de préjudices pour le sujet.

g) Purification du MSM

Pour parvenir à du MSM dont la pureté soit suffisante pour l'utilisation dans des compositions destinées au traitement des tissus de sujets humains ou animaux, on peut faire appel à un mode opératoire simple. On forme une solution du MSM dans de l'eau chaude, la température de l'eau déterminant la quantité de MSM qu'on peut dissoudre pour la purification. On ajoute alors à la solution du charbon actif et une base pratiquement insoluble dans l'eau, comme l'hydroxyde d'aluminium ou l'hydroxyde de magnésium, en quantité suffisante pour neutraliser la solution. On sépare ensuite mécaniquement le charbon et la base de la solution et on refroidit cette dernière à une température à laquelle le MSM purifié cristallise. Dans la plupart des cas, il se forme des cristaux lorsqu'on refroidit la solution à 10°C ; mais naturellement, la cristallisation est plus forte lorsque la solution est refroidie au-dessous de 5°C. Les cristaux de MSM purifié sont alors séparés mécaniquement de l'eau. Les liqueurs-mères contiennent encore un peu de MSM en solution. On peut donc diminuer les pertes de MSM en recyclant ces liqueurs-mères dans une nouvelle opération de purification comme décrit ci-dessus.

Exemple 20

Dans une telle opération de purification, on dissout 400 g de MSM impur dans 800 g d'eau chaude. A la solution chaude, on ajoute 10 g de charbon actif et 4 g d'hydroxyde de magnésium. On laisse la solution sous agitation pendant 1/2 heure puis on la filtre encore chaude, séparant ainsi le charbon actif et l'hydroxyde de magnésium. Le filtrat qui contient le MSM en solution est refroidi au-dessous de 10°C. Il y a

crystallisation du MSM. On sépare les cristaux par filtration ; on réchauffe le filtrat et on le réutilise pour la dissolution d'une quantité complémentaire de MSM à purifier par le même mode opératoire.

5           Le MSM préparé par ce procédé est extrêmement pur et convient donc à l'utilisation dans une composition quelconque appropriée à l'application à des tissus humains ou dans des liquides physiologiques.

10           Il est clair que l'invention n'est nullement limitée aux modes de réalisation décrits ci-dessus à titre d'exemples et que l'homme de l'art peut y apporter des modifications sans pour autant sortir de son cadre.

REVENDEICATIONS

1) Solution aqueuse convenant à l'utilisation pour l'application locale ou pour l'introduction dans le liquide huméral d'un animal à sang chaud, caractérisée en ce qu'elle consiste essentiellement en méthylsulfonylméthane et au moins un composé choisi dans le groupe formé par l'urée, le dextrose et le chlorure de sodium.

5

2) Solution aqueuse selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient le méthylsulfonylméthane en quantité d'environ 1 à 50 % en poids.

10

3) Solution aqueuse selon la revendication 2, caractérisée en ce que la teneur en méthylsulfonylméthane est réglée de manière à approcher la pression oncotique de l'animal auquel ladite solution doit être administrée.

15

4) Solution aqueuse selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient l'urée en quantité d'environ 1 à 20 % en poids.

20

5) Solution aqueuse convenant à l'utilisation comme diluant du sang des animaux à sang chaud et caractérisée en ce qu'elle consiste essentiellement en dextrose : environ 5 %, méthylsulfonylméthane : environ 20 %, solde à 100 % : eau.

25

6) Procédé pour la thérapeutique des animaux à sang chaud, caractérisé en ce que l'on applique localement ou on introduit dans le système de liquide huméral de l'animal une quantité efficace du point de vue thérapeutique d'une composition consistant essentiellement en méthylsulfonylméthane.

30

7) Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la composition contient en outre au moins un composé choisi dans le groupe formé par l'urée, le dextrose et le chlorure de sodium.

8) Procédé pour améliorer le stock sanguin apparent d'un animal à sang chaud, caractérisé en ce qu'on lui administre par voie intraveineuse un diluant du sang consistant en une solution aqueuse de méthylsulfonylméthane.

5 9) Procédé pour ralentir le durcissement du tissu vasculaire et environnant, caractérisé en ce que l'on infiltre dans ledit tissu une solution aqueuse à environ 10 % de méthylsulfonylméthane et environ 10 % d'urée.

10 10) Composition cosmétique présentant la forme de liquide, de lotion, de crème ou de gel et caractérisée en ce qu'elle contient du méthylsulfonylméthane en quantité efficace pour ramollir la peau.

15 11) Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle contient en outre de l'urée en quantités comprises entre la quantité minimale présentant un effet avantageux sur le méthylsulfonylméthane et environ 20 % du poids de la composition cosmétique.

20 12) Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle contient le méthylsulfonylméthane et l'urée en proportions à peu près égales et comprises entre environ 1 et 10 % en poids.

13) Vernis pour ongles, caractérisé en ce qu'il contient environ 5 % en poids de méthylsulfonylméthane.

25 14) Gel cosmétique convenant à l'application sur la peau humaine et caractérisé en ce qu'il consiste en :

méthylsulfonylméthane	environ 5 % en poids
urée	" 8 % "
glycérine	" 2 % "
polyéthylène-glycol (produit du commerce Carbowax 600)	" 5 % "
30 polymère carbovinylique (Carbopol 940)	" 0,4% "
carbonate de sodium	traces
eau	complément à 100 %

15) Procédé pour purifier le méthylsulfonylméthane à un degré de pureté permettant son utilisation dans le traitement des animaux à sang chaud, caractérisé en ce que :

5           on dissout le méthylsulfonylméthane impur dans de l'eau chaude ;

          on met cette solution en contact avec du charbon actif et une base pratiquement insoluble dans l'eau, pour neutraliser la solution ;

10           on sépare le charbon et la base insoluble de la solution neutre ;

          on refroidit la solution neutre à une température à laquelle le méthylsulfonylméthane cristallise et précipite ; et

15           on sépare les cristaux de méthylsulfonylméthane purifié du liquide résiduel.

          16) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'on refroidit à une température d'environ 5 à 10°C.

20           17) Procédé thérapeutique pour dégager les bronches et les poumons d'un animal à sang chaud, caractérisé en ce que l'on fait inhaler au sujet une composition gazeuse contenant une proportion efficace de méthylsulfonylméthane.