



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

51 Int. Cl.³: A 61 K 31/195
A 01 N 37/44
A 61 L 2/16

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



12 FASCICULE DU BREVET A5

11

631 622

21 Numéro de la demande: 5201/78

22 Date de dépôt: 12.05.1978

30 Priorité(s): 13.05.1977 US 796545

24 Brevet délivré le: 31.08.1982

45 Fascicule du brevet
publié le: 31.08.1982

73 Titulaire(s):
Block Drug Company, Inc., Jersey City/NJ (US)

72 Inventeur(s):
Myron Jordan Lover, Mountainside/NJ (US)
Arnold Jack Singer, South Orange/NJ (US)
Donald Michael Lynch, Waldwick/NJ (US)
William Edward Rhodes, III, Cranford/NJ (US)

74 Mandataire:
Dietlin, Mohnhaupt & Cie, Genève

54 Insecticide à base de dérivés de l'acide beta-aminopropionique.

57 La composition ectoparasiticide et ovicide comprend comme principe actif au moins un acide β -aminopropionique N-substitué par un radical alkyle gras, seul ou en équilibre avec ses sels, en mélange avec un support pharmaceutiquement acceptable.

Elle a un pH inférieur à 7, et le dit substituant comporte généralement entre 8 et 24 atomes de carbone. Elle peut également renfermer d'autres produits actifs contre les insectes.

La composition exerce une action à la fois pédiculicide et ovicide sur les ectoparasites tout en n'étant que peu toxique pour les mammifères.

Le procédé pour combattre les ectoparasites et leurs oeufs consiste en l'application topique chez l'homme ou l'animal infesté, de la composition décrite, jusqu'à la destruction d'au moins 50 % des parasites et de leurs oeufs.

REVENDICATIONS

1. Composition ectoparasiticide ou ovicide, comprenant une substance active et un support inerte pharmaceutiquement acceptable, caractérisée en ce qu'elle comprend comme principe actif au moins un acide β -aminopropionique N-substitué par un radical alkyle gras, seul ou en équilibre avec ses sels, et que la composition a un pH inférieur à 7.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le substituant de l'azote est un radical alkyle ayant de 8 à 24 atomes de carbone, et que le pH est d'au moins 3.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que le radical alkyle comprend de 12 à 20 atomes de carbone.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le pH est d'environ 4.
5. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'acide est l'acide N-coco- β -aminopropionique, et que le support est un support aqueux.
6. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'acide est l'acide N-laurylmyristyl- β -aminopropionique, et que le support est un support aqueux.
7. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un autre pesticide.
8. Procédé pour combattre des ectoparasites ou leurs œufs, caractérisé en ce qu'on fait une application topique, chez l'homme ou chez l'animal infesté, d'une composition selon la revendication 1, pendant un laps de temps suffisant à la destruction d'au moins 50% des poux ou de leurs œufs.
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'on applique une composition où le substituant de l'atome d'azote de l'acide β -aminopropionique est un radical alkyle contenant de 8 à 24 atomes de carbone.
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'on applique une composition selon la revendication 3.
11. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'on applique une composition dans laquelle ledit acide est l'acide N-coco- β -aminopropionique.
12. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'on applique une composition dans laquelle ledit acide est l'acide N-laurylmyristyl- β -aminopropionique.
13. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'on applique une composition contenant ledit acide en combinaison avec un support inerte pharmaceutiquement acceptable, cette composition ayant un pH inférieur à 7.
14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que ce support est un support aqueux et que le pH du mélange est de 6,8 ou moins.
15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que le pH est d'environ 4.
16. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'on applique une composition selon la revendication 7, qui contient en plus un autre agent toxique actif.
17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'on applique une composition où le radical alkyle, substituant de l'acide β -aminopropionique, comprend de 12 à 20 atomes de carbone.
18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que le pH de la composition est d'environ 4.
19. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'acide est l'acide N-coco- β -aminopropionique et que le support est un support aqueux.
20. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'acide est l'acide N-laurylmyristyl- β -aminopropionique et que le support est un support aqueux.

La présente invention concerne une composition ectoparasiticide ou ovicide, comprenant une substance active et un support inerte

pharmaceutiquement acceptable. L'invention a pour autre objet un procédé pour combattre des ectoparasites ou leurs œufs, chez l'homme ou chez l'animal infesté, par application topique de la nouvelle composition pendant un laps de temps suffisant pour détruire au moins 50% des poux ou de leurs œufs.

Les produits utilisés présentement pour le traitement des infestations d'ectoparasites chez l'homme et les animaux sont irritants pour la peau, ou contiennent, comme constituants actifs, des substances qui sont au moins potentiellement susceptibles de provoquer des effets secondaires neurotoxiques chez l'hôte. Les préparations qui ne sont pas fortement ovicides doivent être réappliquées à chaque nouvelle éclosion. Le produit idéal pour le traitement des ectoparasites doit être efficace sur les œufs aussi bien que sur les nymphes et les adultes, et être relativement non toxique pour l'hôte.

Au contraire des produits utilisés par onction, les compositions destinées à être employées comme shampooings ou lotions pour le corps doivent exercer leurs actions parasiticide et ovicide pendant un très court laps de temps, ou bien résister au lavage au cours des ablutions.

La présente invention permet de remplir ces conditions et d'obtenir de nouvelles compositions insecticides, dénuées de toxicité pour les mammifères, et actives sur les poux, acariens et autres insectes, ainsi que sur leurs œufs.

Les nouvelles compositions selon l'invention contiennent, comme constituants actifs, au moins un acide β -aminopropionique N-substitué par un radical alkyle gras seul ou en équilibre avec ses sels; la composition a un pH inférieur à 7. Ces acides aminopropioniques sont bien connus; ils ont été utilisés jusqu'ici comme agents tensio-actifs, et incorporés comme tels dans des préparations cosmétiques. Par exemple, un shampooing liquide, de type cosmétique connu, contient 10% de sel sodique de l'acide N-coco- β -aminopropionique, 8,25% de sulfate de lauryle et de triéthanolamine, 2,5% de diéthanolamide de coprah, suffisamment d'acide lactique pour ajuster le pH à une valeur de 4,5 à 5, parfum, colorant et eau en complément à 100% (on désigne par coco l'ensemble des radicaux alkyle correspondant aux acides du coprah). Ce shampooing n'a pas la réputation d'être actif sur les ectoparasites.

Les acides β -aminopropioniques substitués sur l'azote, utilisés conformément à l'invention, sont des produits dans lesquels le N-substituant provient d'une substance grasse. Ainsi, le groupement N-substitué est un groupement alkyle qui peut contenir 8 à 24 atomes de carbone, de préférence 10 à 18 et, mieux, environ 12 atomes de carbone. Conviennent particulièrement l'acide N-coco- β -aminopropionique et l'acide N-laurylmyristyl- β -aminopropionique. Les substances amphotères tensio-actives de la présente invention ont été utilisées précédemment dans certaines compositions de shampooing comme agents moussants, nettoyeurs et de conditionnement, habituellement à une concentration égale ou inférieure à 10%. Dans ces compositions, les acides aminopropioniques n'ont généralement pas d'action pédiculicide ou ovicide. Afin que ces acides présentent l'effet voulu, il est nécessaire que les compositions qui les renferment aient un pH acide, c'est-à-dire inférieur à 7, de préférence 6,8 ou moins. Il est préférable de maintenir le pH aux environs de 3 ou au-dessus, et l'on a constaté que l'activité maximale se produisait pour une valeur du pH voisine de 4. Il est également nécessaire que les compositions de shampooing, dans lesquelles sont incorporés les acides aminopropioniques, ne contiennent pas de détergent puissant. Par exemple, la composition de shampooing cosmétique, dont il a été question plus haut, ne contient pas une quantité d'acide aminopropionique effectivement toxique, telle que définie ici, du fait de la présence de sulfate de lauryle et de triéthanolamine. Ce sulfate a tendance à éliminer le résidu actif qui, autrement, continuerait à agir sur les poux ou leurs œufs.

On peut incorporer un ou plusieurs acides aminopropioniques, conformément à l'invention, dans une composition insecticide, qui peut être sous forme de liquide, poudre, lotion, crème, gel, pulvérisation d'aérosol ou mousse, selon le support inerte pharmaceutiquement acceptable, et être obtenue par des modes opératoires bien

connus de l'homme de l'art. Tout support pharmaceutiquement acceptable, aqueux ou non aqueux, inerte vis-à-vis du constituant actif, peut convenir. Par inerte, on entend que ce support n'exerce pas d'action nuisible marquée sur l'activité pédiculicide ou ovicide du constituant actif, ou ne favorise pas fortement, lors du rinçage, l'élimination de ce constituant.

Les acides aminopropioniques actifs sont incorporés en quantité efficace dans la composition toxique destinée au substratum ayant besoin, ou dont on croit qu'il a besoin, d'un tel traitement, ou que l'on veut protéger prophylactiquement. On entend par efficace une quantité qui provoque la mort d'au moins 50% (pour les lotions) et de 75 à 100% (pour les shampooings), des ectoparasites exposés dans les essais d'immersion de 2 min décrits ci-dessous, dans les 24 h pour les poux, et dans les 2 semaines pour leurs œufs. Cet essai est pratique pour les shampooings, et très sévère mais plein de signification pour des produits qui doivent rester sur la peau. La concentration minimale requise d'acide aminopropionique dans la composition, pour être efficacement toxique, varie considérablement selon l'acide aminopropionique choisi, le support inerte pharmaceutiquement acceptable utilisé et les autres constituants présents. Ainsi, dans un cas, une concentration de 10% peut suffire, tandis que, dans d'autres cas, il faut des concentrations atteignant jusqu'à 25%. Habituellement, les acides aminopropioniques sont introduits à raison de 5 à 25%. Habituellement, les acides aminopropioniques sont introduits à raison de 5 à 25%, et de préférence à des concentrations comprises entre 10 et 20%.

Les acides aminopropioniques, utilisés conformément à l'invention, peuvent être incorporés comme additifs dans une préparation qui présente par elle-même une activité pédiculicide et/ou ovicide. Dans ces préparations, on entend par dose efficace la quantité qui augmente le taux de mortalité d'au moins 20% dans les essais d'immersion classiques.

Le pH de la composition, dans laquelle est introduit l'acide aminopropionique, peut être ajusté par tout moyen connu approprié, tel que, par exemple, addition d'un acide convenable, d'une résine échangeuse d'ions et similaires.

L'essai d'immersion de 2 min, dont il a été question précédemment, se déroule comme suit.

Activité pédiculicide : on remplit un becher de 50 ml avec de l'eau du robinet et on laisse s'y établir la température ambiante, en général environ 24°C. 10 jeunes poux mâles, adultes, et 10 jeunes poux femelles, adultes (*Pediculus humanus corporis*) du même groupe d'âge et provenant de la même colonie, sont placés sur un morceau de tissu à maille grossière de 2 cm × 2 cm. L'échantillon à essayer, maintenu à la température ambiante, est secoué jusqu'à homogénéité et placé dans un becher de 50 ml. Le morceau de tissu y est aussitôt placé, on le laisse s'y enfoncer et 2 min après, on l'enlève et le plonge immédiatement dans le becher contenant l'eau du robinet; il y est vigoureusement agité toutes les 10 s et, au bout de 1 min, il est sorti et placé sur du papier buvard. Les poux sont alors transférés sur un morceau de velours côtelé noir de 4 cm × 4 cm, et l'on considère ce moment comme le moment zéro. On met ensuite le morceau de velours dans une boîte de Petri qui est couverte et entreposée dans un lieu à 30°C.

Activité ovicide : 15 poux adultes, femelles, âgées de 5 à 10 d (*Pediculus humanus corporis*) sont déposés sur un morceau de maille en Nylon de 2 cm × 2 cm qui est placé dans une boîte de Petri couverte et maintenue pendant 24 h dans une étuve à incuber à 30°C. Les poux adultes sont ensuite enlevés, et l'on enregistre le nombre d'œufs bien formés viables, et d'œufs ridés, infertiles, sur le morceau de tissu. L'échantillon à essayer, maintenu à la température ambiante, est secoué jusqu'à homogénéité et versé dans un becher de 50 ml. Aussitôt après, on y place le morceau et on le laisse s'immerger; après 2 min, on l'enlève et le plonge immédiatement dans un becher contenant de l'eau du robinet à la température ambiante (24°C). Le morceau de maille est vigoureusement agité toutes les 10 s et, au bout de 1 min, il est enlevé et placé sur du papier buvard pendant 1 min. On le dépose alors dans une boîte de Petri qui est recouverte et

entreposée dans une étuve à 30°C; 14 d après ce traitement, on note le nombre d'œufs éclos et le nombre d'œufs ridés ou non éclos.

Dans ces deux essais d'immersion de 2 min, on réalise des témoins de façon identique, avec remplacement de l'échantillon à essayer par de l'eau du robinet à la température ambiante (24°C). Les résultats de ces deux essais reportés sont des résultats globaux.

Dans le tableau 1 sont rassemblées des données concernant l'activité pédiculicide et l'activité ovicide des produits selon l'invention. A titre de comparaison, y figurent également les résultats obtenus avec ces acides à un pH basique ou sensiblement neutre (sous forme de sel de sodium ou de triéthanolamine). Les composés sont essayés sous forme de solution à 20% en poids dans l'eau, au pH indiqué.

Tableau 1

Composé	Mortalité (%)		
	pH	Pédiculicide	Ovicide
Acide N-coco-β-aminopropionique	4	100	100
Acide N-coco-β-aminopropionique	6,2	100	28
Sel sodique de l'acide N-coco-β-aminopropionique	12,5	5	20
Acide N-laurylmyristyl-β-aminopropionique	4	100	100
Acide N-laurylmyristyl-β-aminopropionique	5,3	100	10
Sel de triéthanolamine de l'acide N-laurylmyristyl-β-aminopropionique	7,5	15	0

L'activité pédiculicide des deux produits de l'invention est déterminée en fonction de la concentration. Les résultats sont indiqués dans le tableau 2 pour les solutions d'acide N-coco-β-aminopropionique dans l'eau, et dans le tableau 3 pour les solutions d'acide N-laurylmyristyl-β-aminopropionique dans l'eau.

Tableau 2

Activité pédiculicide de l'acide N-coco-β-aminopropionique en fonction de sa concentration

Concentration (% en poids)	Mortalité (%)
5	40
10	95
20	100
30	100
40	100

Tableau 3

Activité pédiculicide de l'acide N-laurylmyristyl-β-aminopropionique en fonction de sa concentration

Concentration, (% en poids)	Mortalité (%)
5	45
10	95
20	100
30	100
40	100

Comme indiqué plus haut, des compositions à des fins différentes peuvent être préparées. Quelques compositions caractéristiques sont décrites ci-dessous, et les quantités mentionnées sont exprimées en pourcentage pondéral.

*Exemple 1**Liquide limpide pour application topique sous forme de lotion, crème ou pulvérisation*

Isopropanol	55
Acide N-coco- β -aminopropionique	20
Eau	25
Acide chlorhydrique q. s. p. pH 4	

*Exemple 2**Shampooing limpide*

Isopropanol	25
Acide N-laurylmyristyl- β -aminopropionique	20
Sulfate de lauryle et de triéthanolamine	8
Eau	47
HCl q. s. p. pH 4	

*Exemple 3**Pulvérisation aérosole*

Isopropanol	46
Acide N-coco- β -aminopropionique	20
Eau	24
HCl q. s. p. pH 4	
Isobutane	10

*Exemple 4**Mousse d'aérosol à rupture rapide*

Isopropanol	25
Acide N-coco- β -aminopropionique	20
Polysorbate 80	1
Eau	34
HCl jusqu'à pH 4	
Isobutane	15

*Exemple 5**Gel pédiculicide*

Isopropanol	25
Acide N-laurylmyristyl- β -aminopropionique	20
Carbomer 940	0,75
Triéthanolamine	0,75
Eau	53,50

*Exemple 6**10 Poudre pédiculicide*

Pyrophyllite	85
Acide N-coco- β -aminopropionique	7,5
Isopropanol	7,5

*15 Exemple 7**Liquide à deux phases s'émulsifiant par agitation*

Acide N-laurylmyristyl- β -aminopropionique	20
Méthylparabène	0,05
Propylparabène	0,005
Eau	79,945
pH 4	

*Exemple 8**Lotion blanche*

25 Acide N-coco- β -aminopropionique	20
Eau	80
Acide acétique jusqu'à pH 4	

Il est bien entendu que la description détaillée et les exemples particuliers indiquant des formes de réalisation préférées de l'invention ne sont donnés qu'à titre d'illustration; différents changements et modifications possibles apparaîtront à l'homme de l'art en partant de cette description détaillée, sans sortir du cadre de l'invention. Sauf indication contraire, tout les pourcentages et parties sont donnés en poids.