

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

②

**N° 81 19661**

---

⑤④ Lanolate de cuivre et compositions cosmétiques anti-acnéiques le contenant.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). A 61 K 31/23; C 07 C 53/126.

②② Date de dépôt..... 20 octobre 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 16 du 22-4-1983.

---

⑦① Déposant : Société anonyme dite : L'OREAL. — FR.

⑦② Invention de : Jean-Claude Ser, Quang Lan N'Guyen, Catherine Millet et Bela Szarazi.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Michel Nony,  
29, rue Cambacérès, 75008 Paris.

La présente invention a pour objet un nouveau composé anti-acnéique particulièrement actif ainsi que des compositions cosmétiques contenant ce composé.

5 L'acné qui se manifeste plus particulièrement chez les sujets jeunes de 14 à 30 ans environ a pour origine essentielle un désordre hormonal et se manifeste par l'apparition sur le visage, le cou et éventuellement le dos et la poitrine de boutons, de points noirs ou de pustules, les glandes sébacées étant sous le contrôle direct du système hormonal endogène.

10 Cette manifestation de l'acné résulte de l'hyperkératinisation du conduit des glandes sébacées provoquant un rétrécissement du passage de telle sorte que le sébum ne peut librement s'écouler et forme ainsi un milieu propice à une prolifération bactérienne.

15 Les bactéries ne sont généralement pas considérées comme jouant un rôle important dans l'origine de l'acné mais leur importance est essentiellement dû au fait qu'elles sont susceptibles de rompre les conduits des glandes sébacées et libérer ainsi des acides gras irritants provoquant des phénomènes d'inflammation locaux.

20 L'origine de l'acné étant partiellement hormonale, comme ceci a pu être démontré, son traitement a pendant de nombreuses années porté sur l'application d'hormones (oestrogènes) mais sans grand succès de telle sorte que celui-ci repose à l'heure actuelle sur un traitement topique des lésions.

Dans ce but, l'acné résultant en une hypersécrétion des glandes sébacées, on a donc proposé des substances ayant une action sébo-régulatrice ou sébo-inhibitrice.

30 Parmi celles-ci on peut citer le soufre ou certains composés soufrés, organiques ou minéraux, mais leur action ne s'est pas toujours avérée satisfaisante et constante.

Par ailleurs, il a été proposé d'utiliser certains dérivés permettant d'agir à la fois sur le processus de kératinisation et sur celui de la sébogénèse comme par exemple 35 certains dérivés de la cystéine ou de la cystéamine.

Les phénomènes d'inflammation étant dûs essentiellement à la présence de certaines bactéries dans le sébum on a également proposé l'utilisation d'agents antiseptiques notamment des composés ammonium quaternaires ainsi que la chlorhexidine mais 40 ces composés ne se sont pas montrés totalement satisfaisants dans

la mesure où ceux-ci ne sont pas tous actifs sur les principaux germes du spectre de l'acné qui sont essentiellement le staphylococcus aureus, le staphylococcus albus et surtout le corynebacterium acnes et le propionibacterium granulosum.

5           En effet pour traiter efficacement les manifestations de l'acné il importe que les composés actifs puissent agir par inhibition des enzymes lipolytiques produits par ces germes et notamment par le corynebacterium acnes et le propionibacterium granulosum présents à la surface de la peau et considérés comme  
10 étant les principaux agents responsables des manifestations de l'acné.

          En effet en agissant par inhibition desdites enzymes lipolytiques on évite la coupure hydrolytique des triglycérides normaux du sébum ce qui permet d'empêcher la formation d'acides  
15 gras à chaîne longue dont on a remarqué que la présence provoquait les phénomènes d'inflammation typiques des lésions de l'acné.

          Après étude systématique de nombreux composés il a été constaté de façon tout à fait surprenante que le lanolate de  
20 cuivre constituait un excellent agent anti-acnéique dans la mesure où il était actif à l'égard des principaux germes du spectre de l'acné et notamment à l'égard du corynebacterium acnes et du propionibacterium granulosum.

          Les tests effectués à l'aide de ce composé par la  
25 méthode de diffusion en pastilles a permis de vérifier et de confirmer cette activité sur ces deux principaux germes de l'acné.

          Le lanolate de cuivre se présente sous la forme d'une poudre de couleur vert turquoise soluble dans les huiles, les  
30 corps gras et divers solvants tels que les alcools inférieurs mais insoluble dans l'eau et possède les caractéristiques suivantes:

- acidité totale : 1 à 2,6 meq/g.
- lanolate greffé : 1 à 3,5 meq/g
- 35 - acidité résiduelle : < 0,80 meq/g
- taux de cuivre : < 7,26%

          L'acide lanolique, produit de départ de la préparation du lanolate de cuivre, résulte de l'hydrolyse de la lanoline et se présente sous forme d'un mélange assez complexe d'acides gras  
40 parmi lesquels figurent plus particulièrement des acides alpha-

tiques, substitués ou non, ainsi que des acides hydroxylés.

D'après certaines études qui ont été réalisées sur cet acide, celui-ci serait constitué d'environ 32 composés différents (voir article de J. THEWLIS "Lanolin Fatty Acids and derivatives" 5 publié dans AMERICAN PARFUMER AND COSMETICS, volume 86, Août 1971, page 39 à 44).

A partir de l'acide lanolique la préparation du lanolate de cuivre peut être réalisée par deux méthodes différentes:

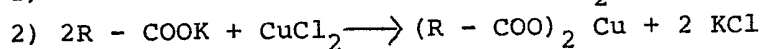
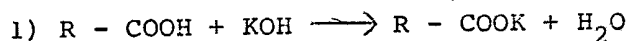
10 1. soit par double décomposition, méthode qui consiste à réaliser tout d'abord le sel de sodium ou de potassium de l'acide lanolique, à une dilution telle qu'il soit en solution isotrope, et ensuite à précipiter de cette solution le lanolate de cuivre par addition d'une solution d'un sel de cuivre minéral 15 par exemple du chlorure de cuivre.

Selon cette méthode la température de réaction est généralement comprise entre 80 et 100°C de préférence entre 90 et 95°C.

20 2. soit par action directe de l'hydroxyde de cuivre sur l'acide lanolique.

Selon l'invention on préfère de façon générale utiliser la méthode de double décomposition qui conduit à des rendements satisfaisants en lanolate de cuivre.

25 Cette réaction peut être schématisée de la façon suivante:



R étant le radical alkyle de l'acide lanolique.

30 La présente invention a également pour objet une composition cosmétique anti-acnéique contenant en tant que principe actif du lanolate de cuivre.

35 Dans ces compositions la concentration en lanolate de cuivre est généralement comprise entre 0,2 et 50% mais de préférence entre 1 et 8% en poids par rapport au poids total de la composition.

Ces compositions peuvent se présenter sous différentes formes appropriées pour une application topique sur la zone de peau à traiter notamment sous forme de lotions, de pommades, de teintures, de crèmes, de gels ou sous forme d'un aérosol.

40 Les lotions sont des préparations liquides aqueuses ou

hydroalcooliques pouvant également contenir certains agents de suspension ou de dispersion tels que des dérivés de la cellulose, de la gélatine et des gommes ainsi que de la glycérine ou du propylène glycol.

5 Les teintures sont des solutions alcooliques ou hydroalcooliques obtenues à partir d'un alcool tel que l'éthanol ou l'isopropanol.

10 Les gels sont des préparations semi-solides préparées par gélification d'une solution ou d'une suspension du lanolate de cuivre à l'aide d'agents gélifiants tel que le "Bentone Gel" vendu par la Société NL Industries pour une phase grasse ou l'acide polyacrylique réticulé pour une phase aqueuse tel que celui vendu par la Société GOODRICH sous la dénomination de CARBOPOL, et utilisé sous forme neutralisée.

15 Selon un mode de réalisation préféré les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'une crème, c'est-à-dire sous forme d'une émulsion du type eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau.

20 Plus particulièrement l'émulsion se présente sous forme du type eau-dans-l'huile, le lanolate de cuivre s'étant avéré présenter certaines propriétés émulsionnantes dans la mesure où il est associé avec un co-émulsionnant tel que l'alcool de lanoline et/ou la lanoline hydrogénée et/ ou un ester de polyglycérol et d'huile de soja dimérisé comme par exemple le produit  
25 vendu par la Société GRINSTED sous la dénomination commerciale de "HOMODAN PT".

Par "lanoline hydrogénée" on doit entendre le mélange d'alcools obtenus par hydrogénation catalytique de la lanoline, qui est essentiellement composée d'esters.

30 Par "alcool de lanoline" on doit entendre les alcools obtenus par hydrolyse des esters constituant la lanoline.

Dans les crèmes sous forme d'émulsion eau-dans-l'huile utilisant le lanolate de cuivre à la fois comme composé actif et comme agent émulsionnant, le rapport en poids du lanolate de  
35 cuivre au(x) co-émulsionnant(s) sus-mentionné(s) est compris entre 90:10 et 10:90 et de préférence ce rapport est d'environ 40:60.

Le rapport en poids de la phase huile à la phase eau est généralement compris entre 95:5 à 25:75 mais de préférence de  
40 l'ordre de 50:50.

Parmi les différentes huiles susceptibles de constituer

la phase huile on peut utiliser divers produits tels que:

- des huiles animales comme l'huile de cheval, l'huile de porc, la lanoline,
- des huiles végétales comme l'huile d'amande douce,  
5 l'huile d'avocat, l'huile de ricin, l'huile d'olive, l'huile de pépins de raisins, l'huile d'oeillette, l'huile de colza, l'huile d'arachide, l'huile de maïs, l'huile de noisettes, l'huile de jojoba, l'huile de carthame et l'huile de germes de blé,
- des huiles hydrocarbonées comme l'huile de paraffine,  
10 l'huile de Purcellin, le perhydrosqualène et les solutions de cire microcristalline dans les huiles,
- des huiles minérales et notamment des huiles dont le point initial de distillation à pression atmosphérique est d'environ 250°C et de point final de l'ordre de 410°C,
- 15 - des huiles de silicone solubles dans les autres huiles.

On peut également utiliser certains produits synthétiques tels que par exemple des esters saturés et notamment le palmitate d'isopropyle, le myristate d'isopropyle, de butyle et  
20 de cétyle, le stéarate d'hexadécyle, le palmitate d'éthyle ainsi que des triglycérides des acides octanoïques, décanoïques et le ricinoléate de cétyle.

La phase huile des émulsions peut également contenir certaines cires et notamment de la cire de carnauba, de la cire  
25 d'abeille, de l'ozokérite ou de la cire de candellila.

Ces compositions sous forme de crèmes peuvent également contenir d'autres ingrédients tels que des agents conservateurs, des parfums, des colorants, des filtres solaires, des pigments, des humectants, des charges telles que le talc, la poudre de  
30 nylon, d'amidon, de polyéthylène etc...

Afin de renforcer l'activité anti-acné du lanolate de cuivre, il est possible d'utiliser selon l'invention certains antibiotiques tels que des tétracyclines comme par exemple la chlortétracycline ou l'oxytétracycline ou des macrolides comme  
35 par exemple l'erythromycine, des aminosides comme par exemple la néomycine, des sulfamides (sulfanilamides), des synergistines, des A.B. polypeptidiques ou du chloramphénicol.

En vue d'améliorer la stabilité des émulsions E/H on peut complexer les ions cuivres libres et à cet effet on a  
40 constaté que d'excellents résultats étaient obtenus lorsque l'on

utilisait de la lécithine d'oeuf ou de soja dans une proportion allant jusqu'à 5% mais de préférence comprise entre 1 et 1,5% soit seule, soit en association avec le sel tétrasodique de l'acide éthylène diamine tétracétique dans une proportion allant  
5 jusqu'à 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

L'utilisation de lécithine dans les compositions selon l'invention s'est avérée présenter un intérêt particulier dans la mesure où sa présence permet une auto-protection de la composition, c'est-à-dire que dans ce cas il n'est pas nécessaire  
10 d'utiliser un agent conservateur.

Par contre lorsque la lécithine est associée au sel tétrasodique de l'acide éthylène diamine tétracétique (EDTA tétrasodique) ou lorsque l'on utilise le lanolate de cuivre seul il est souhaitable d'utiliser un agent conservateur en vue d'une  
15 meilleure conservation dans le temps des compositions.

On a par ailleurs constaté que l'activité anti-acné est très nettement améliorée lorsque le lanolate de cuivre est associé à la lécithine et à l'E.D.T.A tétrasodique.

Comme agents conservateurs susceptibles d'être utilisés dans les compositions selon l'invention on peut en particulier citer sans que cette énumération soit limitative le parahydroxybenzoate de méthyle, le parahydroxybenzoate de propyle et le "GERMAL 115" vendu par la Société SUTTON Labs qui est un copolymère d'imidazoline/urée.  
20

Les crèmes selon l'invention peuvent également se présenter sous forme d'une émulsion huile-dans-l'eau, toutefois dans ce cas la présence d'un agent émulsionnant est nécessaire.  
25

Comme agent émulsionnant pour ce type d'émulsion on peut utiliser les agents ou mélange d'agents émulsionnants tel que le HLB moyen total soit compris entre 10 et 15 par exemple le mélange de stéarate de triéthanolamine et d'acide stéarique oxyéthyléné, l'alcool oléique oxyéthyléné à 10 moles d'oxyde d'éthylène et le monostéarate de glycérol.  
30

Dans ces émulsions du type huile-dans-l'eau l'agent émulsionnant est généralement présent en une proportion comprise entre 1 et 12% par rapport au poids total de la composition.  
35

La phase huile de ces émulsions est obtenue à l'aide des mêmes huiles et cires que celles généralement utilisées pour les émulsions du type eau-dans-l'huile.

Selon cette forme de réalisation le rapport en poids de  
40

la phase eau à la phase huile est généralement compris entre 95:5 et 30:70 et de préférence de l'ordre de 70:30.

Le traitement de l'acné à l'aide des compositions selon l'invention consiste à appliquer deux à trois fois par jour une quantité suffisante sur les zones de la peau à traiter et ceci pendant une période de temps pouvant être comprise entre une à quatre semaines.

Les compositions selon l'invention peuvent être également utilisées à titre préventif c'est-à-dire sur une zone de peau susceptible d'être atteinte d'acné.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif un procédé de préparation du lanolate de cuivre ainsi que plusieurs exemples de compositions anti-acnéiques.

15 Préparation du lanolate de cuivre.

Dans un réacteur de 500ml on place 46,5g d'acide lanolique vendu par la Société CRODA (indice d'acide 137,8) et 100g d'eau distillée.

On porte le mélange à ébullition puis on introduit lentement une solution contenant 6,4g de potasse dans 30g d'eau distillée.

On laisse réagir une demi-heure à 90-95°C puis on introduit lentement sous agitation une solution de 9,75g de chlorure de cuivre dans 30g d'eau distillée.

Après avoir laissé réagir pendant environ une demi-heure en maintenant la température à 90-95°C, on refroidit jusqu'à 40°C puis on filtre le précipité. Après lavage jusqu'à ce que la solution ne soit plus trouble au test au nitrate d'argent, le précipité est séché dans une étuve à vide.

On obtient le lanolate de cuivre attendu avec un rendement de 80%, le taux de KCl résiduel étant de 0,6 à 4,5%.

EXEMPLES DE COMPOSITIONS ANTI-ACNEIQUES

EXEMPLE 1

On prépare selon l'invention une crème hydratante anti-acnéique sous forme d'une émulsion eau-dans-l'huile en procédant au mélange des ingrédients suivants:

- lanolate de cuivre..... 4g
- alcool de lanoline..... 6g
- huile de paraffine..... 27,5g
- vaseline..... 7g



- "Bentone Gel" ..... 4g
- lécithine..... 1g
- parahydroxybenzoate de méthyle..... 0,1g
- EDTA tétrasodique..... 0,5g
- 5 - eau q.s.p..... 100g

EXEMPLE 2

On prépare selon l'invention une crème hydratante anti-acnéique sous forme d'une émulsion eau-dans-l'huile en procédant au mélange des ingrédients suivants:

- 10 - lanolate de cuivre..... 4g
- alcool de lanoline..... 6g
- huile minérale..... 30g
- ozokérite..... 2g
- vaseline..... 8g
- 15 - lécithine..... 1,5g
- eau q.s.p..... 100g

EXEMPLE 3

On prépare selon l'invention un stick anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants:

- 20 - lanolate de cuivre..... 6g
- alcool de lanoline..... 2g
- lanoline hydrogénée..... 4g
- palmitate d'isopropyle..... 5g
- cire de candellila..... 4g
- 25 - ozokérite..... 20g
- lanoline..... 10g
- huile de paraffine..... 48,5g
- parahydroxybenzoate de méthyle..... 0,1g
- eau ..... 4,9g

30 EXEMPLE 4

On prépare selon l'invention un stick anti-acnéique pour le visage en procédant au mélange des ingrédients suivants:

- lanolate de cuivre..... 3,8g
- lanoline hydrogénée..... 5,7g
- 35 - ozokérite..... 15g
- palmitate d'isopropyle..... 10g
- huile de paraffine..... 13,5g
- oxyde de fer..... 1g
- oxyde de titane..... 1g
- 40 - parahydroxybenzoate de méthyle..... 0,3g

- EDTA tétrasodique..... 1g
- eau q.s.p..... 100g

EXEMPLE 5

- On prépare selon l'invention un gel anti-acnéique
- 5 anhydre en procédant au mélange des ingrédients suivants:
- vaseline..... 13g
  - lanolate de cuivre..... 2g
  - huile de paraffine..... 34,7g
  - palmitate d'isopropyle..... 37g
  - 10 - ozokérite..... 10g
  - "Bentone Gel"..... 3g
  - parahydroxybenzoate de propyle..... 0,3g

EXEMPLE 6

- On prépare selon l'invention une crème anti-acné sous
- 15 forme d'une émulsion huile-dans-l'eau en procédant au mélange des ingrédients suivants:
- lanolate de cuivre..... 1g
  - huile de vaseline..... 0,5g
  - monostéarate de glycérol..... 1,9g
  - 20 - stéarine..... 1g
  - hydrine..... 3g
  - butylhydroxytoluène..... 0,006g
  - perhydrosqualène..... 17g
  - huile de noisettes..... 5g
  - 25 - triéthanolamine..... 0,75g
  - acide polyacrylique réticulé (CARBOPOL) 0,25g
  - agents conservateurs..... 0,3g
  - propylène glycol..... 3g
  - parfum..... 0,8g
  - 30 - eau déminéralisée q.s.p..... 100g

EXEMPLE 7

- On prépare selon l'invention une pommade anti-acnéique
- en procédant au mélange des ingrédients suivants:
- lanolate de cuivre..... 35g
  - 35 - vaseline..... 32g
  - huile d'amande douce..... 32,7g
  - p-hydroxybenzoate de propyle..... 0,3g

EXEMPLE 8

- On prépare selon l'invention une lotion anti-acnéique
- 40 en procédant au mélange des ingrédients suivants:

	- lanolate de cuivre.....	0,5g
	- alcool éthylique.....	9,5g
	- propylène glycol.....	40g
	- glycérine.....	40g
5	- Acide polyacrylique réticulé (CARBOPOL) .....	0,25g
	- parfum.....	0,5g
	- conservateur.....	0,5g
	- eau q.s.p.....	100g

REVENDEICATIONS

1. Nouveau composé à action anti-acnéique caractérisé par le fait qu'il est le lanolate de cuivre.
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est soluble dans les huiles, les corps gras et les alcools inférieurs mais insoluble dans l'eau.
3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé par le fait qu'il possède les caractéristiques suivantes:
  - 10 - acidité totale : 1 à 2,6 meq/g
  - lanolate greffé : 1 à 3,5 meq/g
  - acidité résiduelle :  $< 0,80$  meq/g.
  - taux de cuivre :  $< 7,26\%$
4. Procédé de préparation du lanolate de cuivre selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait qu'il consiste à réaliser tout d'abord le sel de sodium ou de potassium de l'acide lanolique en une dilution telle qu'il soit en solution isotrope et ensuite à précipiter de cette solution le lanolate de cuivre par addition d'une solution d'un sel de cuivre tel que le chlorure de cuivre.
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que la température de réaction est comprise entre 80 et 100°C, de préférence entre 90 et 95°C.
6. Composition cosmétique anti-acnéique, caractérisée par le fait qu'elle contient en tant que principe actif du lanolate de cuivre en une concentration comprise entre 0,2 et 50% et de préférence entre 1 et 8% en poids par rapport au poids total de la composition.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une émulsion eau-dans-l'huile, le lanolate de cuivre agissant en tant qu'agent émulsionnant et étant associé à un co-émulsionnant tel que l'alcool de lanoline et/ou la lanoline hydrogénée et/ou un ester de polyglycérol et d'huile de soja dimérisé.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que le rapport en poids du lanolate de cuivre au(x) co-émulsionnant(s) est compris entre 80:20 et 10:90 mais de préférence dans un rapport d'environ 40:60.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 et 8, caractérisée par le fait que le rapport en poids

de la phase huile à la phase eau de l'émulsion est compris entre 95:5 et 25:75 mais de préférence de l'ordre de 50:50.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisée par le fait qu'elle contient de la  
5 lécithine d'oeuf ou de soja dans une proportion allant jusqu'à 5% et de préférence comprise entre 1 et 1,5%.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 10, caractérisée par le fait qu'elle contient le sel  
10 tétrasodique de l'acide éthylène diamine tétracétique allant jusqu'à 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

12. Composition selon la revendication 6, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une émulsion huile-  
dans-l'eau, l'agent émulsionnant ou le mélange d'agents émulsionnants ayant un HLB moyen total compris entre 10 et 15 et  
15 étant présent en une proportion comprise entre 1 et 12% par rapport au poids total de la composition.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait que le rapport en poids de la phase eau à la phase  
huile est compris entre 95:5 et 30:70 mais de préférence de  
20 l'ordre de 70:30.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 13, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre  
des ingrédients cosmétiques usuels tels que des agents conservateurs, des parfums, des colorants, des filtres solaires, des  
25 pigments, des humectants, des charges, des antibiotiques.