

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 623 395**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **87 16280**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 31/09, 31/19 31/435; C 07 C 63/06,  
179/15, 93/02; C 07 D 213/02.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** A1

②2 Date de dépôt : 24 novembre 1987.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPi « Brevets » n° 21 du 26 mai 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société anonyme dite : L'OREAL.* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Michel Philippe ; Michel Hocquaux ; Henri  
Sebag ; Irina Beck ; Jean-Pierre Laugier.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Bureau D.A. Casalonga-Josse.

⑤4 Compositions pharmaceutiques et cosmétiques à base de peroxyde de benzoyle et de salicylates lipophiles  
d'ammonium quaternaires et leur utilisation, notamment dans le traitement de l'acné.

⑤7 Compositions pharmaceutiques et cosmétiques à base de  
peroxyde de benzoyle et de salicylates lipophiles d'ammonium  
quaternaires et leur utilisation, notamment dans le traitement  
de l'acné.

FR 2 623 395 - A1

D

Compositions pharmaceutiques et cosmétiques à base de peroxyde de benzoyle et de salicylates lipophiles d'ammonium quaternaires et leur utilisation, notamment dans le traitement de l'acné.

---

5                    La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques et cosmétiques à base de peroxyde de benzoyle et de salicylates lipophiles d'ammonium quaternaires ainsi que leur utilisation, notamment dans le traitement de l'acné.

10                    L'étiopathologie de l'acné bien que mal définie, prend son origine dans la formation d'une lésion caractéristique : le comédon. Celui-ci résulte de l'obstruction du canal pilosébacé par suite d'une dyskératinisation de la zone de l'infundibulum du canal. L'obstruction a pour effet majeur de modifier la  
15                    rhéologie du sébum et les caractéristiques physicochimiques du milieu. Cette modification permet l'hyperprolifération des souches résidentes cutanées qui déclenche alors une réaction de type inflammatoire de  
20                    l'organisme.

Parmi les agents thérapeutiques préconisés dans le traitement de l'acné, le peroxyde de benzoyle s'est avéré depuis déjà de nombreuses années être un agent kératolytique particulièrement intéressant et  
5 présentant en outre de bonnes propriétés bactériostatiques.

L'utilisation des antibiotiques classiques dans le traitement de l'acné est également très répandue. En effet, ils possèdent une activité  
10 bactériostatique et anti-inflammatoire importante. Les antibiotiques actifs par voie orale sont très nombreux, parmi ceux-ci, la clindamycine et surtout l'érythromycine présentent une activité par voie topique.

15 Pour augmenter l'activité des compositions antiacnéiques par voie topique, on a alors associé aux antibiotiques le peroxyde de benzoyle. En particulier, on a déjà associé l'érythromycine au peroxyde de benzoyle (brevet FR 77 021 57).

20 Cependant, les antibiotiques seuls ou en association avec le peroxyde de benzoyle présentent l'inconvénient majeur lors d'une utilisation prolongée, de rendre la flore bactérienne résistante et ils deviennent dès lors peu actifs lors de traitements ultérieurs. (LEYDEN J.J. J. Am. Acad. Dermatol. 8 (1)  
25 41-45 (1983)).

En outre, cette association du peroxyde de benzoyle avec l'érythromycine s'avère instable dans le temps.

30 On a alors préconisé, (M. GLOOR Arch. Dermatol. Res. 265 207-212 (1979)) pour remplacer les antibiotiques, d'utiliser des ammonium quaternaires dans le traitement topique de l'acné. Il s'est avéré en effet que certains ammonium quaternaire étaient aussi actifs  
35 que les antibiotiques sur les principales souches

responsables de l'acné, sans induire de phénomène de résistance.

Il est également déjà connu d'associer dans des compositions topiques le peroxyde de benzoyle aux ammonium quaternaires (brevet FR 73 29 233). Dans de  
5 telles compositions, le peroxyde de benzoyle agit en se décomposant et en libérant de l'oxygène actif in situ.

La demanderesse vient de découvrir de façon tout à fait surprenante qu'il était possible d'obtenir  
10 des compositions stables particulièrement efficaces dans le traitement de l'acné, mais aussi dans celui de l'ulcère cutané, des verrues et dyskératinisations de la peau et de manière générale dans le traitement de dermatoses et désordres cutanés, dans lesquelles le  
15 peroxyde de benzoyle, associé à certains dérivés ammonium quaternaires (les salicylates d'ammonium quaternaires) est stable, ne se décompose pas et reste actif.

La demanderesse a en effet constaté que  
20 lorsque le peroxyde de benzoyle est associé aux salicylates d'ammonium quaternaires, conformément à l'invention, dans des compositions topiques, sous forme de gel par exemple, le peroxyde de benzoyle au bout de deux mois de conservation ne s'est pas dégradé et est  
25 resté stable.

Du fait de la stabilité du peroxyde de benzoyle qui n'est pas dégradé lorsqu'il est associé aux salicylates d'ammonium quaternaires, conformes à  
30 l'invention, il est possible de l'employer à des doses moindres dans les compositions et d'augmenter ainsi la tolérance cutanée.

La demanderesse a également constaté que les salicylates d'ammonium quaternaires présentent un certain pouvoir absorbant des rayons ultraviolets et  
35 ainsi les compositions, conformes à l'invention,

risquent peu d'induire les inconvénients dûs à l'utilisation du peroxyde de benzoyle : instabilité, effets secondaires ...

5 Ces nouvelles compositions sont donc très stables et bien tolérées. Elles présentent de très bonnes propriétés antibactériennes sans induire de phénomène de résistance des souches, elles sont kératolytiques, bactériostatiques, notamment vis-à-vis de Propionibacterium Acnes qui est l'un des principaux  
10 germes responsables de l'acné, antiseptiques, bactéricides, antifongiques, et se montrent actives dans le traitement et la réduction du nombre des comédons.

Du fait de leurs propriétés, les compositions selon l'invention sont appropriées dans le traitement  
15 des désordres cutanés et de dermatoses, tels que notamment l'acné, l'ulcère cutané, les verrues et les dyskératinisations de la peau.

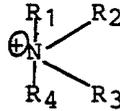
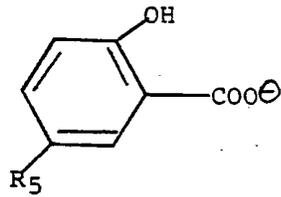
La présente invention a donc pour objet une composition topique pharmaceutique et cosmétique  
20 contenant du peroxyde de benzoyle et au moins un salicylate lipophile d'ammonium quaternaire dans un support physiologiquement acceptable.

Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation des compositions pour la préparation d'un  
25 médicament actif dans le traitement de l'acné.

L'invention a également pour objet une composition et un procédé de traitement cosmétique.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui  
30 suivent.

Selon la présente invention, les salicylates lipophiles d'ammonium quaternaires associés au peroxyde de benzoyle, conformes à l'invention, sont des composés répondant essentiellement à la formule :



(I)

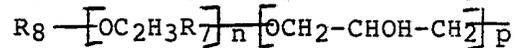
5

dans laquelle :

- (i) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, désignent un radical alkyle saturé, linéaire, en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, pouvant porter en bout de chaîne ou dans la chaîne, un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle(s);
- ou bien

10

- (ii) R<sub>3</sub> et/ou R<sub>4</sub> désigne(nt) un groupement :



15

dans lequel :

$0 \leq n \leq 4$  et p désigne 0 ou 1;

R<sub>8</sub> désigne H ou un radical alkyle, alkényle, alkylcycloalkyle ou alkylaryle en C<sub>1</sub> à C<sub>18</sub>, les groupements alkyles pouvant être linéaires ou ramifiés et les cycles aliphatiques ou aromatiques pouvant éventuellement porter un ou plusieurs substituant(s) alkyle ou alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>;

20

R<sub>7</sub> désigne H, CH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>OH.

Quand

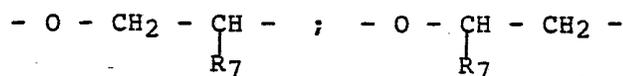
25

R<sub>7</sub> désigne CH<sub>2</sub>OH, R<sub>8</sub> est alors différent de H et p est égal à 1.

Dans les autres cas p = 0.

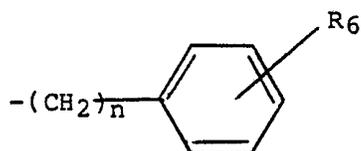
Le groupement (OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>R<sub>7</sub>) peut désigner l'un et/ou l'autre des enchaînements suivants :

30



R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont les significations désignées au paragraphe (i);

(iii) R<sub>4</sub> désigne le groupement :



5

dans lequel n désigne 0 ou 1, auquel cas, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, R<sub>6</sub> représente un hydrogène, un hydroxyle, un halogène, un reste alkyle ou hydroxyalkyle, ou un reste acyle en C<sub>1</sub> à C<sub>18</sub>;  
10 ou bien

(iv) R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment un hétérocycle aromatique, (auquel cas, R<sub>3</sub> n'existe pas) répondant à la  
15 formule :

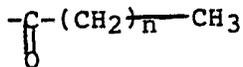


dans laquelle R<sub>4</sub> a les significations indiquées ci-dessus.  
20 ou bien

(v) R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment un hétérocycle non aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène; auquel cas, R<sub>4</sub> représente un groupement défini ci-dessus et R<sub>3</sub> représente un groupement défini dans (i);  
25 ou encore

(vi) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment un bicyclic non aromatique, saturé ou insaturé, R<sub>4</sub> représente dans ce  
30 cas un groupement défini ci-dessus.

Dans les différents cas évoqués ci-dessus, R<sub>5</sub> désigne un groupement :



35 n variant de 0 à 16.

Ces composés sont décrits plus particulièrement dans la demande de brevet français n° 86 16 763 et sont préparés de préférence à partir d'un sel, tel que plus particulièrement, le carbonate des ammonium quaternaires correspondants, solubilisé en milieu alcoolique, et de préférence dans le méthanol, auquel on ajoute le dérivé d'acide salicylique lipophile choisi, solubilisé également dans un alcool tel que l'éthanol ou le méthanol, ou encore dans un éther comme le tétrahydrofuranne. La réaction démarre toute seule et est suivie d'un dégagement de gaz carbonique.

Des salicylates lipophiles d'ammonium quaternaires particulièrement préférés sont les suivants :

- 15 octanoyl-5 salicylate d'hexadécyl triméthylammonium,  
décanoyl-5 salicylate d'hexadécyl triméthylammonium,  
dodécanoyl-5 salicylate d'hexadécyl triméthylammonium,
- 20 octanoyl-5 salicylate d'hexadécyl pyridinium,  
décanoyl-5 salicylate d'hexadécyl pyridinium,  
dodécanoyl-5 salicylate d'hexadécyl pyridinium,  
octanoyl-5 salicylate de benzyl diméthyl hexadécyl ammonium,  
décanoyl-5 salicylate de benzyl diméthyl hexadécyl ammonium,
- 25 dodécanoyl-5 salicylate de benzyl diméthyl hexadécyl ammonium,  
décanoyl-5 salicylate de benzyl triméthylammonium,  
décanoyl-5 salicylate d'hexadécyl diméthyl hydroxyéthylammonium,
- 30 dodécanoyl-5 salicylate de tétraméthylammonium,  
décanoyl-5 salicylate de dodécyl éthyl diméthylammonium,  
décanoyl-5 salicylate de triméthyl-β-hydroxyéthyl ammonium,
- 35 dodécanoyl-5 salicylate de triméthyl-β-hydroxyéthyl

ammonium,  
 décanoïl-5 salicylate de N-dodécyl N-méthylmorpho-  
 linium,  
 dodécanoïl-5 salicylate de N-méthyl N-octyl  
 5 pipéridinium,  
 octanoïl-5 salicylate de benzéthonium,  
 dodécanoïl-5 salicylate de benzéthonium.

Ces composés peuvent être préparés comme  
 indiqué ci-dessous.

10

A. Préparation d'octanoïl-5 salicylate de N-hexadécyl  
N,N,N-triméthylammonium.

A une solution de 2,62 g (4,16 mmoles) de  
 15 carbonate d'hexadécyltriméthylammonium dissous dans 15  
 ml de méthanol, sont ajoutés 2 g (7,57 mmoles) d'acide  
 octanoïl-5 salicylique dissous préalablement dans 15 ml  
 de méthanol; le mélange est agité 1 heure à température  
 ambiante puis le solvant est évaporé et le résidu solide  
 20 blanc obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/  
 éther diéthylique pour conduire à 3,8 g (91,5% de  
 rendement) d'octanoïl-5 salicylate d'hexadécyltriméthyl  
 ammonium.

F = 130°C (acétone/éther diéthylique)  
 25 Analyse élémentaire : C<sub>34</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>4</sub> ; M = 547,9

	C	H	N
Calculé %	74,54	11,22	2,56
Trouvé %	74,48	11,31	2,62

30 Les spectres de RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C confirment la  
 structure attendue avec les valeurs caractéristiques du  
 cation ammonium et de l'anion octanoïl-5 salicylate.

B. Préparation du décanoyl-5 salicylate de N-hexadécyl N,N,N-triméthylammonium.

A une solution de 2,2 g (3,5 mmoles) de carbonate d'hexadécyltriméthylammonium dissous dans 15 ml de méthanol, sont ajoutés 2 g (6,85 mmoles) d'acide décanoyl-5 salicylique dissous préalablement dans 15 ml d'éthanol; le mélange est agité 1 heure à température ambiante, puis les solvants sont évaporés et le résidu solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/éther diéthylique pour conduire à 3,8 g (96% de rendement) de décanoyl-5 salicylate d'hexadécyltriméthyl ammonium.

F = 130°C (acétone/éther diéthylique)

Analyse élémentaire : C<sub>36</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>4</sub> ; M = 575,9

	C	H	N
Calculé %	75,08	11,37	2,43
Trouvé %	75,05	11,42	2,44

Les spectres de RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C confirment la structure attendue avec les valeurs caractéristiques du cation ammonium quaternaire et de l'anion décanoyl-5 salicylate.

C. Préparation du dodécanoyl-5 salicylate de N-hexadécyl N,N,N-triméthylammonium.

A une solution de 2 g (3,18 mmoles) de carbonate d'hexadécyltriméthylammonium dissous dans 15 ml de méthanol, sont ajoutés 2 g (6,25 mmoles) d'acide dodécanoyl-5 salicylique dissous préalablement dans 15 ml d'éthanol; le mélange est agité 1 heure à température ambiante, puis les solvants sont évaporés et le résidu solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/éther diéthylique pour conduire à 3,5 g (93 % de

rendement) de dodécanoyl-5 salicylate d'hexadécyltri-méthylammonium.

F = 130°C (acétone/éther diéthylique)

Analyse élémentaire : C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>4</sub> ; M = 604

	C	H	N
5 Calculé %	75,57	11,52	2,32
Trouvé %	75,17	11,61	2,5

10 Le spectre de RMN du <sup>13</sup>C confirme la structure attendue avec les valeurs caractéristiques du cation ammonium quaternaire et de l'anion dodécanoyl-5 salicylate.

15 Le spectre UV (éthanol) démontre une absorption  $\lambda_{\max} = 280 \text{ nm}$ ; le coefficient d'extinction molaire  $\epsilon = 14080$ .

D. Préparation de l'octanoyl-5 salicylate de N-hexadécylpyridinium - monohydrate.

20 A une solution de 2,5 g (3,79 mmoles) de carbonate d'hexadécylpyridinium dissous dans 15 ml de méthanol, sont ajoutés 2 g (7,57 mmoles) d'acide octanoyl-5 salicylique dissous préalablement dans 15 ml de méthanol; le mélange est agité 1 heure à température  
25 ambiante, puis le résidu brut marron obtenu est filtré et le filtrat est évaporé à sec pour conduire à 4,2 g (98% de rendement) d'octanoyl-5 salicylate d'hexadécylpyridinium.

Analyse élémentaire : C<sub>36</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>4</sub> · 1H<sub>2</sub>O ;

	C	H	N
30 Calculé %	73,8	10,15	2,39
Trouvé %	73,22	9,77	2,31

Le spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  confirme la structure attendue avec les valeurs caractéristiques du cation ammonium quaternaire et de l'anion octanoyl-5 salicylate.

5 Le spectre UV (éthanol) démontre une absorption  $\lambda_{\text{max}} = 279 \text{ nm}$ ; le coefficient d'extinction molaire  $\epsilon = 21450$ .

10 E. Préparation du décanoyl-5 salicylate de N-hexadécylpyridinium - sesquihydrate.

A une solution de 2,3 g (3,44 mmoles) de carbonate d'hexadécylpyridinium dissous dans 15 ml de méthanol, sont ajoutés 2 g (6,85 mmoles) d'acide décanoyl-5 salicylique dissous préalablement dans 15 ml d'éthanol; le mélange est agité 1 heure à température ambiante, puis les solvants sont évaporés et le résidu marron obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/éther diéthylique pour conduire à 3,9 g (96% de rendement) de décanoyl-5 salicylate d'hexadécylpyridinium.

F = 73°C (acétone/éther diéthylique)

Analyse élémentaire :  $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{NO}_4, 1,5\text{H}_2\text{O}$  ;

M = 622,9

	C	H	N
25 Calculé %	73,27	10,36	2,25
Trouvé %	73,64	9,64	1,82

30 Le spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  confirme la structure attendue avec les valeurs caractéristiques du cation ammonium quaternaire aromatique et du décanoyl-5 salicylate.

F. Préparation du dodécanoyl-5 salicylate de N-hexadécylpyridinium - hydrate.

A une solution de 2,1 g (3,14 mmoles) de carbonate d'hexadécylpyridinium dissous dans 15 ml de méthanol, sont ajoutés 2 g (6,25 mmoles) d'acide dodécanoyl-5 salicylique dissous préalablement dans 15 ml d'éthanol; le mélange est agité 1 heure à température ambiante, puis les solvants sont évaporés et le résidu marron obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/éther diéthylique pour conduire à 3,7 g (95% de rendement) de dodécanoyl-5 salicylate d'hexadécylpyridinium.

F = 79°C (acétone/éther diéthylique)  
 Analyse élémentaire : C<sub>40</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>4</sub>, 1H<sub>2</sub>O ;  
 M = 642

	C	H	N
Calculé %	74,84	10,52	2,18
Trouvé %	74,61	10,12	1,96

Le spectre de RMN du <sup>13</sup>C confirme la structure attendue avec les valeurs caractéristiques du cation ammonium quaternaire aromatique et du dodécanoyl-5 salicylate.

Le spectre UV (éthanol) démontre une absorption  $\lambda_{\max} = 279$  nm; le coefficient d'extinction molaire  $\mathcal{E} = 18910$ .

G. Préparation de l'octanoyl-5 salicylate de N-benzyl N,N-diméthyl N-hexadécylammonium.

A une solution de 3 g (3,84 mmoles) de carbonate de benzyldiméthyl hexadécylammonium dissous dans 15 ml de méthanol, sont ajoutés 2 g (7,57 mmoles)

5 d'acide octanoyl-5 salicylique dissous préalablement dans 15 ml de méthanol; le mélange est agité 1 heure à température ambiante, puis le solvant est évaporé et le résidu blanc est recristallisé dans un mélange acétone/éther diéthylique pour conduire à 4,5 g (95% de rendement) d'octanoyl-5 salicylate de benzyldiméthylhexadécylammonium.

10 F = 114°C (acétone/éther diéthylique)  
Analyse élémentaire : C<sub>40</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>4</sub> ; M = 623,9

	C	H	N
Calculé %	77,00	10,50	2,24
Trouvé %	77,02	10,58	2,38

15 Le spectre de RMN du <sup>13</sup>C confirme la structure attendue avec les signaux caractéristiques du cation ammonium quaternaire et de l'octanoyl-5 salicylate.

20 Les composés H à Q sont préparés d'une manière analogue à celle décrite dans les exemples A à G.

H. Préparation du décanoyl-5 salicylate de N-benzyl N,N-diméthyl N-hexadécylammonium.

25 F = 113°C (acétone/éther diéthylique)  
Analyse élémentaire : C<sub>42</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>4</sub> ; M = 652

	C	H	N
Calculé %	77,37	10,67	2,15
Trouvé %	77,22	10,69	2,25

I. Préparation du dodécanoyl-5 salicylate de N-benzyl N,N-diméthyl N-hexadécylammonium.

F = 117°C (acétone/éther diéthylique)

Analyse élémentaire : C<sub>44</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>4</sub> ; M = 680,08

	C	H	N
5 Calculé %	77,71	10,82	2,06
Trouvé %	77,15	10,81	2,08

Le spectre UV (éthanol) démontre une absorption  $\lambda_{\max} = 281 \text{ nm}$ ; le coefficient d'extinction molaire  $\epsilon = 17720$ .

J. Préparation du décanoyl-5 salicylate de N-benzyl N,N,N-triméthylammonium.

15 F = 135°C (acétone/éther diéthylique)

Analyse élémentaire : C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub> ; M = 441,6

	C	H	N
Calculé %	73,43	8,9	3,17
Trouvé %	73,01	8,74	3,18

20

K. Préparation du décanoyl-5 salicylate de N-hexadécyl N,N-diméthyl N,β-hydroxyéthylammonium.

Analyse élémentaire : C<sub>37</sub>H<sub>68</sub>NO<sub>5</sub>, 1/2H<sub>2</sub>O ;

25 M = 615,96

	C	H	N
Calculé %	72,15	11,29	2,12
Trouvé %	72,51	10,85	2,27

L. Préparation du dodécanoyl-5 salicylate de N,N,N,N-tétraméthylammonium.

F = 97°C (acétone/éther diéthylique)

Analyse élémentaire : C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub> ; M = 390,15

	C	H	N	
5				
	Calculé %	70,8	10,33	3,59
	Trouvé %	70,27	9,87	3,38

M. Préparation du dodécanoyl-5 salicylate de triméthyl β-hydroxyéthylammonium.

F = 67°C (méthanol/éther diéthylique)

Analyse élémentaire : C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>5</sub> ; M = 423,6

	C	H	N	
15				
	Calculé %	68,05	9,76	3,31
	Trouvé %	68,09	9,59	2,69
	Spectre UV (éthanol) = $\lambda_{\max}=280 \text{ nm}$ ; $\epsilon=16640$			

N. Préparation du décanoyl-5 salicylate de triméthyl β-hydroxyéthylammonium.

Analyse élémentaire : C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>·3/4H<sub>2</sub>O ;

M = 407,6

	C	H	N	
25				
	Calculé %	64,82	9,51	3,43
	Trouvé %	64,75	9,36	3,01

O. Préparation du décanoyl-5 salicylate de diméthyl  
éthyl dodécyl ammonium.

F = 65°C (acétone/éther diéthylique)

Analyse élémentaire : C<sub>33</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>4</sub>,H<sub>2</sub>O;

M = 551,9

5		C	H	N
	Calculé %	71,8	11,14	2,62
	Trouvé %	72,07	10,74	2,33

P. Préparation du dodécanoyl-5 salicylate de N-méthyl,  
N-octyl pipéridinium.

10

F = 45°C (acétone/éther diéthylique)

Analyse élémentaire : C<sub>33</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>4</sub>,0,5 H<sub>2</sub>O;

M = 540,9

15		C	H	N
	Calculé %	73,28	10,81	2,59
	Trouvé %	73,31	11,02	2,7

Q. Préparation du décanoyl-5 salicylate de N-  
dodécyl, N-méthyl morpholinium.

20

F = 78°C (acétone/éther diéthylique)

Analyse élémentaire : C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>5</sub> ; M = 561,8

25		C	H	N
	Calculé %	72,68	10,58	2,49
	Trouvé %	72,58	10,68	2,6

R. Préparation de l'octanoyl-5 salicylate de  
benzéthonium

30

A une solution de 3,7 g (4,2 mmoles) de carbonate de benzéthonium dissous dans 100 ml de méthanol, sont ajoutés 2,2 g (8,4 mmoles) d'acide

5 octanoyl-5 salicylate dissous préalablement dans 100 ml de méthanol; le mélange est agité 1 heure à température ambiante puis la solution est filtrée et le filtrat est évaporé à sec pour conduire à 5,5 g (98% de rendement) d'octanoyl-5 salicylate de benzéthonium.

Analyse élémentaire :  $C_{42}H_{61}NO_6, 2H_2O$ ; PM=712

	C	H	N
10 Calculé %	70,85	9,20	1,97
Trouvé %	70,93	9,07	2,07

15 Le spectre de RMN du  $^{13}C$  confirme la structure attendue avec les valeurs caractéristiques du cation ammonium quaternaire et de l'anion octanoyl-5 salicylate.

S. Préparation du dodécanoyl-5 salicylate de benzéthonium

20 A une solution de 2,82 g (3,2 mmoles) de carbonate de benzéthonium dissous dans 100 ml de méthanol, sont ajoutés 2 g (6,4 mmoles) d'acide dodécanoyl-5 salicylique dissous préalablement dans 100 ml d'éthanol; le mélange est agité 1 heure à température  
25 ambiante, puis la solution est filtrée et le filtrat est évaporé à sec pour conduire à 4,5 g (97% de rendement) de dodécanoyl-5 salicylate de benzéthonium.

Analyse élémentaire :  $C_{46}H_{69}NO_6, H_2O$ ; PM=750

	C	H	N
30 Calculé %	73,66	9,54	1,87
Trouvé %	73,60	9,48	1,85

35 Le spectre de RMN du  $^{13}C$  confirme la structure attendue avec les valeurs caractéristiques du

cation ammonium quaternaire et de l'anion dodécanoyl-5 salicylate.

5 Les compositions pharmaceutiques ou cosmétiques, objet de l'invention, sont essentiellement caractérisées par le fait qu'il s'agit de compositions topiques, contenant en association, dans un support physiologiquement acceptable, du peroxyde de benzoyle et au moins un salicylate lipophile d'ammonium quaternaire, répondant à la formule générale (I) ci-dessus.

10 Les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions, d'émulsions, de suspensions, de gels ou de dispersions, contenant au moins un composé répondant à la formule (I) dans des concentrations comprises entre 0,01 et 25% en poids, par rapport au poids total de la composition et de préférence comprises entre 0,1 et 3% en poids et du peroxyde de benzoyle dans des concentrations comprises entre 0,1 et 20% en poids par rapport au poids total de la composition et de préférence comprises entre 1 et 10% en poids.

20 Ces compositions peuvent contenir des véhicules et adjuvants physiologiquement acceptables, bien connus dans l'état de la technique. On peut, par exemple, préparer des solutions, micro-suspensions ou émulsions vésiculaires, en utilisant un ou plusieurs solvant(s) organique(s) acceptable(s) du point de vue physiologique, choisi(s) en plus de l'eau parmi les solvants tels que l'acétone, l'éthanol, l'alcool isopropylique, les éthers de glycol tels que les produits vendus sous la dénomination de "DOWANOL", les polyglycols, les polyéthylèneglycols, les esters d'alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> d'acide à courte chaîne, de préférence les lactates d'éthyle ou d'isopropyle, les triglycérides d'acides gras tels que les produits commercialisés sous la dénomination de "MIGLYOL" et le myristate d'isopropyle.

25

30

35

Les compositions conformes à l'invention peuvent également renfermer des agents épaississants et gélifiants choisis par exemple parmi la cellulose et ses dérivés, la gomme de guar, les hétérobiopolysaccharides, l'acide polyacrylique réticulé, le copolymère d'acide methacrylique/methacrylate de méthyle, la poly- $\beta$ -alanine, la silice colloïdale, des adoucissants, des surgraissants, des émoullients, des mouillants, des agents de surface, des régulateurs de pH, des agents de pénétration, des conservateurs, des agents antimousses, des filtres solaires, des huiles, des cires, des parfums, des colorants et/ou des pigments ayant pour fonction de colorer la peau ou la composition elle-même et tout autre ingrédient habituellement utilisé dans des compositions destinées à une application topique.

Bien entendu, les excipients et ingrédients qui pourraient réagir de façon indésirable avec le peroxyde de benzoyle, utilisé conformément à l'invention, doivent être exclus.

Les compositions conformes à l'invention peuvent également contenir en association des agents antiacnéiques tels que les dérivés rétinoïques, les agents antibactériens, les anti-inflammatoires, les stéroïdiens à action non hormonale, notamment la pregnénolone, et/ou des agents kératolytiques ou comédolytiques.

Les formes galéniques principalement conditionnées pour la voie topique se présentent notamment sous forme de crèmes, de laits, de gels, de dispersions ou micro-émulsions, de compositions plus ou moins épaissies, de tampons imbibés, de pommades, de sticks ou sous forme de pains de savon.

Les compositions pharmaceutiques qui sont un objet de l'invention sont caractérisées par le fait qu'elles contiennent le peroxyde de benzoyle et au moins un salicylate lipophile d'ammonium quaternaire de formule (I) dans un support pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques, conformes à l'invention, du fait de leurs propriétés antibactériennes et kératolytiques notamment, peuvent être utilisées à titre de médicament dans le traitement thérapeutique de dermatoses, et en particulier de l'acné.

Un autre objet de l'invention est donc également constitué par l'utilisation des compositions pharmaceutiques pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de dermatoses, tels qu'en particulier l'acné, les ulcères cutanés, les verrues et dyskératinisations de la peau.

Le traitement thérapeutique de l'acné consiste à appliquer sur les zones acnéiques la composition définie ci-dessus en deux ou trois applications journalières pendant 3 à 25 semaines suivant la gravité du cas considéré.

Les compositions cosmétiques qui sont un autre objet de l'invention sont caractérisées par le fait qu'elles contiennent le peroxyde de benzoyle et au moins un salicylate lipophile d'ammonium quaternaire de formule (I) dans un support cosmétiquement acceptable.

Ces compositions cosmétiques, conformes à l'invention, peuvent être utilisées pour le traitement cosmétique de la peau, notamment comme produit comédolytique, kératolytique ou verrulytique.

Un autre objet de l'invention concerne un procédé de traitement cosmétique caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur la peau une composition

conforme à l'invention en vue d'assainir ou d'épurer cette dernière.

Les exemples ci-après sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

On prépare les compositions suivantes :

EXEMPLE 1

10	- Peroxyde de benzoyle 100% de matière active	5,0 g
	- Octanoyl-5 salicylate d'hexadécyl-triméthylammonium	1,0 g
	- Diéthylèneglycol monoéthyléther	20,0 g
15	- Ethanol 90°	50,0 g
	- Hydroxyéthyl cellulose	2,0 g
	- Eau purifiée	qsp 100,0 g

Cette composition se présente sous forme de gel.

EXEMPLE 2

	- Peroxyde de benzoyle à 100% de matière active	10,0 g
25	- Dodécanoyl-5 salicylate d'hexadécyl-triméthylammonium	0,5 g
	- Propylèneglycol	10,0 g
	- Ethanol	40,0 g
	- Hydroxyéthyl cellulose	2,2 g
30	- Silice colloïdale	2,0 g
	- Propylèneglycol monoéthyléther	15,0 g
	- Eau purifiée	qsp 100,0 g

Cette composition se présente sous forme de gel.

EXEMPLE 3

	- Peroxyde de benzoyle à 100% de matière active	5,0 g
5	- Décanoyl-5 salicylate d'hexadécyl-triméthylammonium	1,0 g
	- Stéarate de polyéthylèneglycol oxyéthyléné à 50 moles d'oxyde d'éthylène	4,2 g
	- Monostéarate de glycérol	1,1 g
10	- Alcool cétylique	2,0 g
	- Alcool stéarylique	2,2 g
	- Octyl dodécanol	17,0 g
	- Hydroxyéthyl cellulose	0,35 g
15	- Eau purifiée	qsp 100,0 g

Cette composition se présente sous forme de crème.

EXEMPLE 4

20	- Peroxyde de benzoyle à 100% de matière active	10,0 g
	- Dodécanoyl-5 salicylate d'hexadécyl-triméthylammonium	0,5 g
25	- Stéarate de PEG 75 (polyéthylèneglycol oxyéthyléné à 75 moles d'oxyde d'éthylène + monostéarate de glycol, vendu par la Société GATTEFOSSE sous la	
30	dénomination commerciale de GELOT 64)	14,0 g
	- MIGLYOL 812 (triglycérides d'acides gras en C <sub>6</sub> -C <sub>12</sub> , vendu par la Société DYNAMIT NOBEL)	17,0 g
	- Alcool cétylique	2,0 g

- Alcool stéarylique	2,0 g
- Hydroxypropyl guar	0,3 g
- Eau purifiée	qsp 100,0 g

5 Cette composition se présente sous forme de gel.

EXEMPLE 5

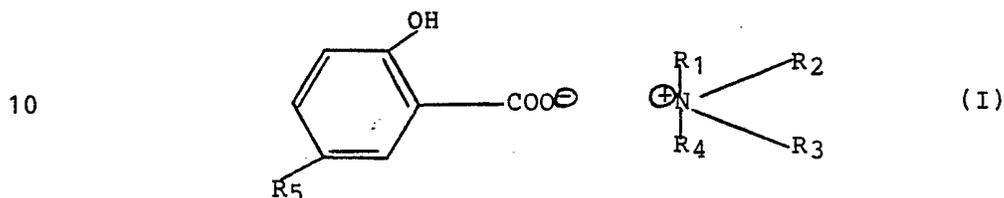
10	- Peroxyde de benzoyle 100% de matière active	2,5 g
	- Octanoyl-5 salicylate d'hexadécyl-triméthylammonium	1,0 g
	- Diéthylèneglycol monoéthyléther	20,0 g
	- Ethanol 90°	50,0 g
15	- Hydroxyéthyl cellulose	2,0 g
	- Eau purifiée	qsp 100,0 g

20 Cette composition se présente sous forme de gel.

25 Lorsque les compositions selon les exemples 1 à 5 sont appliquées quotidiennement sur des peaux à tendance acnéïques; on constate au bout de 3 à 6 semaines un assainissement de ces dernières qui deviennent notamment moins grasses et une diminution du nombre de comédons.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique ou cosmétique, caractérisée par le fait qu'il s'agit d'une composition topique contenant en association dans un support physiologiquement acceptable, du peroxyde de benzoyle et au moins un salicylate lipophile d'ammonium quaternaire répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle :

15 (i)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, désignent un radical alkyle saturé, linéaire en  $C_1$ - $C_{18}$ , pouvant porter en bout de chaîne ou dans la chaîne un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle(s);

(ii)  $R_3$  et/ou  $R_4$  désigne(nt) un groupement :

20  $R_8 - \left[ \text{OC}_2\text{H}_3\text{R}_7 \right]_n \left[ \text{OCH}_2\text{-CHOH-CH}_2 \right]_p$

dans lequel :

$0 \leq n \leq 4$  et  $p$  désigne 0 ou 1;

25  $R_8$  désigne H ou un radical alkyle, alkényle, alkylcycloalkyle ou alkylaryle en  $C_1$  à  $C_{18}$ , les groupements alkyles pouvant être linéaires ou ramifiés et les cycles aliphatiques ou aromatiques pouvant éventuellement porter un ou plusieurs substituant(s) alkyle ou alcoxy en  $C_1$  à  $C_4$ ;

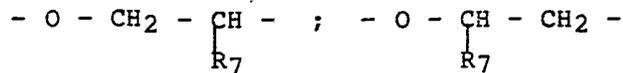
$R_7$  désigne H,  $\text{CH}_3$  ou  $\text{CH}_2\text{OH}$ ;

30 Quand

$R_7$  désigne  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $R_8$  est alors différent de H et  $p$  est égal à 1;

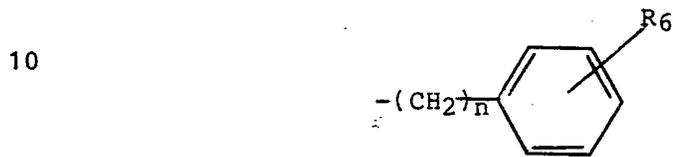
Dans les autres cas  $p = 0$ ;

Le groupement  $(OC_2H_3R_7)$  peut désigner l'un et/ou l'autre des enchaînements suivants :



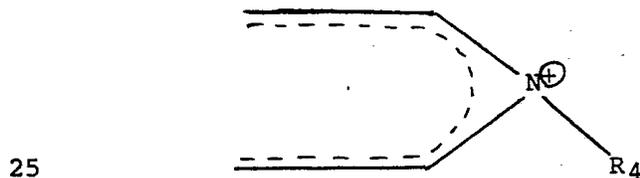
5  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations désignées au paragraphe (i);

(iii)  $R_4$  désigne le groupement :



15 dans lequel n désigne 0 ou 1,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ayant les mêmes significations que sous (i);  $R_6$  représente un hydrogène, un hydroxyle, un halogène, un reste alkyle ou hydroxyalkyle ou un reste acyle en C<sub>1</sub> à C<sub>18</sub>;

20 (iv)  $R_1$  et  $R_2$  peuvent former un hétérocycle aromatique (auquel cas  $R_3$  n'existe pas) répondant à la formule :



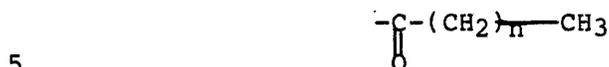
dans laquelle  $R_4$  a les significations indiquées ci-dessus; ou

30 (v)  $R_1$  et  $R_2$  désignent un hétérocycle non aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène;  $R_4$  représente un groupement défini ci-dessus et  $R_3$  représente un groupement défini dans le paragraphe (i);

35 (vi)  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  peuvent former un bicyclic non aromatique, saturé ou insaturé;  $R_4$  représente un

groupement défini ci-dessus; et

R<sub>5</sub> désigne un groupement répondant à la formule :



dans laquelle n est un nombre entier variant entre 0 à 16.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que dans la formule (I) du salicylate lipophile d'ammonium quaternaire, R<sub>4</sub> désigne un groupement benzyle et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ont les significations indiquées sous (i).

10

3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée par le fait que le salicylate lipophile d'ammonium quaternaire est choisi parmi les composés suivants : octanoyl-5 salicylate d'hexadécyl triméthylammonium, décanoyl-5 salicylate d'hexadécyl triméthylammonium, dodécanoyl-5 salicylate d'hexadécyl triméthylammonium, octanoyl-5 salicylate d'hexadécyl pyridinium, décanoyl-5 salicylate d'hexadécyl pyridinium, dodécanoyl-5 salicylate d'hexadécyl pyridinium, octanoyl-5 salicylate de benzyl diméthyl hexadécyl ammonium, décanoyl-5 salicylate de benzyl diméthyl hexadécyl ammonium, dodécanoyl-5 salicylate de benzyl diméthyl hexadécyl ammonium, décanoyl-5 salicylate de benzyl triméthylammonium, décanoyl-5 salicylate d'hexadécyl diméthyl hydroxyéthyl ammonium, dodécanoyl-5 salicylate de tétraméthyl ammonium, décanoyl-5 salicylate de dodécyl éthyl diméthylammonium, décanoyl-5 salicylate de triméthyl-β-hydroxyéthyl ammonium, dodécanoyl-5 salicylate de triméthyl-β-hydroxyéthylammonium, décanoyl-5 salicylate de N-dodécyl N-méthylmorpholinium, dodécanoyl-5 salicylate de N-méthyl N-octyl pipéridinium,

15

20

25

30

octanoyl-5 salicylate de benzéthonium, dodécanoyl-5 salicylate de benzéthonium.

5 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le peroxyde de benzoyle est présent dans des proportions de 0,1 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition.

10 5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que le salicylate lipophile d'ammonium quaternaire est présent dans les proportions de 0,01 à 25% en poids, par rapport au poids total de la composition.

15 6. Composition selon la revendication 4, caractérisée par le fait que le peroxyde de benzoyle est présent dans des proportions de 1 à 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

20 7. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que le salicylate lipophile d'ammonium quaternaire est présent dans des proportions de 0,1 à 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

25 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour son application à titre de médicament, caractérisée par le fait que le support approprié est un support pharmaceutiquement acceptable.

30 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait que le support approprié est un support cosmétiquement acceptable.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de gels, de solutions, de dispersions, d'émulsions ou de suspensions.

35 11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait qu'elle

se présente sous forme de crème, de lait, de gel, de dispersion ou micro-émulsion, de compositions plus ou moins épaissie, de tampon imbibé, de pommade, de stick ou sous forme de pain de savon.

5           12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée par le fait qu'elle comprend en outre au moins un autre agent antiacnéique.

10           13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée par le fait qu'elle comprend en outre au moins un filtre solaire.

14. Utilisation des compositions définies selon la revendication 8, pour la préparation d'un médicament pour le traitement de dermatoses.

15           15. Utilisation des compositions selon la revendication 14, pour le traitement des ulcères cutanés, des verrues et dyskératinisations de la peau.

16. Utilisation des compositions définies selon la revendication 8 pour la préparation d'un médicament pour le traitement de l'acné.

20           17. Procédé de traitement cosmétique, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur la peau une composition telle que définie dans la revendication 9, en vue d'assainir ou d'épurer la peau.