

Développement d'une formule photoprotectrice pour les personnes d'Afrique atteintes d'albinisme oculo-cutané

Disclosed by Fondation Pierre Fabre

Research Disclosure database number 676083

Published in the August 2020 paper journal

Published digitally 21 July 2020 15:26 UT

Research Disclosure publication service

Research Disclosure is a unique international defensive publication service. For a minimal fee we publish inventions in our journal and online database. Once an invention has been published in Research Disclosure the concept is no longer novel and is established as prior art. This stops others from patenting the same invention anywhere in the world.

Under the Patent Cooperation Treaty, Research Disclosure's archive is named in the shortlist of PCT Minimum Documentation which patent examiners are required to consult, and is the only disclosure service to appear in this list. All submitted inventions are published in full in our paper journal. This is distributed globally and has an established legal precedent providing a publication date that can be reliably cited in courts worldwide.

The Research Disclosure journal is published on the 10th of every month. Disclosures can optionally be published online prior to being published in the next edition of the journal. To submit an article for publication simply email the file to publish@researchdisclosure.com.

Copyright statement

Questel Ireland Ltd gives consent for this disclosure to be printed or copied providing it is for individual use, for the internal use of patent examiners, specific clients, is not for resale and the copier pays the usual copying fees to the relevant Copyright Clearance Center. This consent does not extend to abstracting for the purpose of creating new collective works for resale. Document delivery services are expressly forbidden from scanning, printing or copying any Research Disclosure content for re-sale unless specifically licensed to do so by the publishers.

Développement d'une formule photoprotectrice pour les personnes d'Afrique atteintes d'albinisme oculo-cutané

Valérie Perier¹, Léa Matel², Jean-Paul Caubere², Christophe Przybylski³, Stéphanie Paulet¹

¹ Laboratoire Pierre Fabre Dermo cosmétique, Vigoulet Auzil, France ; ² Fondation Pierre Fabre, Lavaur, France ; ³ Institut de Recherche Pierre Fabre, Toulouse, France.

ABSTRACT

In sub-Saharan Africa, albinism occupies a very particular place on an epidemiological, medical and societal level. There are a relatively large number of people with albinism, and they predominantly suffer from the consequences of natural sun exposure, ranging from erythema to cancerous lesions. This is against a challenging backdrop of exclusion and stigmatization, even nowadays still leading to intolerable, regularly recurring, physical violence.

Sun protection is still the only preventative medical measure that can be implemented effectively, combining protective dothing and the use of screening creams on those parts of the body that remain exposed to light radiation (the face, the hands, etc.).

Fondation Pierre Fabre has more than 20 years' experience in improving access to care in African countries, and is offering an innovative solution, suitable for producing a sun protection cream for the populations in question. The main features of the cream are: A simple formulation, which is easy to produce with limited resources (patient groups are commonly involved in the production, and will continue to be), is stable under hot and humid conditions, has a low production cost, is compatible with local production which will directly benefit those in need, is under medical control and has satisfactory sun protection evaluated according to current international standards.

These various aspects will be studied in this article, the aim of which is predominantly to raise awareness of them and increase access among the international community, impartially and benevolently.

Key words: Oculocutaneous albinism, albinism, photoprotective, sun cream

RESUME

L'albinisme occupe en Afrique sub-saharienne une place toute particulière sur les plans épidémiologique, médical et sociétal. Relativement nombreuses, les personnes atteintes d'albinisme souffrent principalement des conséquences d'une exposition naturelle au soleil allant de l'érythème à la lésion cancéreuse, dans un contexte difficile d'exclusion, de stigmatisation entraînant toujours des violences physiques insoutenables à la résurgence chronique.

La protection solaire reste le seul geste de prévention médicale efficace à mettre en œuvre, combinant protection vestimentaire et utilisation de crèmes filtrantes sur les parties du corps restant exposées aux radiations lumineuses (visage, mains...).

Forte de son expérience de plus de 20 ans au service de l'amélioration à l'accès aux soins dans ces pays, la Fondation Pierre Fabre a proposé une solution originale et adaptée de mise à disposition d'une crème de protection solaire pour les populations concernées dont les principales caractéristiques sont les suivantes : Une formulation simple, facile à mettre en œuvre avec des moyens modestes (la plupart du temps les associations de patients sont et seront partie prenante de la fabrication), stable en milieu chaud et humide, un coût restreint de fabrication, compatible avec une fabrication locale à destination directe du bénéficiaire, sous contrôle médical et une protection solaire satisfaisante évaluée selon les normes internationales en vigueur.

Ces différents aspects seront étudiés dans cet article dont le but est principalement de les porter à la connaissance et à la disponibilité de la communauté internationale, de façon désintéressée et solidaire.

Mots clefs : Albinisme oculo-cutané, Albinisme, photoprotecteur, crème solaire

1. INTRODUCTION

L'albinisme est lié à une anomalie de la synthèse de la mélanine. La mélanine est un pigment développé dans les mélanocytes et se caractérise dans le cas de l'albinisme par un déficit de sa production dans la peau, cheveux et iris.

Ce déficit de mélanine est variable et dépend de la modification du ratio d'eumélanine et de phéomélanine ainsi que du phototype de la personne.

On assiste dans le cas de l'albinisme oculo-cutané, à une hypopigmentation (dépigmentation de la peau et des phanères) généralisée ainsi qu'une atteinte ophtalmologique [1].

La fonction principale de la mélanine est la photoprotection, d'où la sensibilité accrue des personnes atteintes d'albinisme oculo-cutané, faces aux rayonnements du soleil.

Plus particulièrement, la population d'Afrique noire atteinte d'albinisme oculo-cutané présente des dommages actiniques dès le plus jeune âge et des carcinomes cutanés avec une fréquence d'environ 30% dès l'âge de 30 ans. [2] [3]

Une photoprotection efficace avec une protection vestimentaire limitant le passage des ultraviolets (UV) sur la peau, accompagnée d'une application régulière d'une crème à haute photoprotection sur les zones exposées au soleil, ainsi qu'une limitation à l'exposition solaire, dès le plus jeune âge, permettraient de limiter le développement de carcinomes cutanés.

La Fondation Pierre Fabre s'est donnée comme objectif de proposer et de mettre à disposition la composition qualitative et quantitative d'une crème photoprotectrice adaptée aux populations d'Afrique noire, atteintes d'albinisme.

La mise en œuvre d'une telle crème photoprotectrice implique un cahier des charges spécifique et adapté à la population cible.

LE CAHIER DES CHARGES

La population cible concernée est aussi bien des adultes que des enfants atteints d'albinisme et cette crème photoprotectrice doit pouvoir s'appliquer sur toutes les parties du corps exposées au soleil.

La formulation d'une telle crème solaire doit être simple et facile à mettre en œuvre, avec des moyens modestes, car la plupart du temps les associations des personnes atteintes d'albinisme, basées en Afrique, sont parties prenantes de la fabrication.

La crème photoprotectrice doit avoir une réponse en absorption aux ultraviolets (UV), satisfaisante, avec un facteur de protection solaire (FPS ou SPF) évalué selon les normes internationales.

La couverture spectrale dans les domaines des UVA (320 à 400nm) et des UVB (285 à 320nm) doit être la plus large possible et maximalisée, avec un facteur de protection solaire, à minima de 60.

Pour être compatible avec une fabrication en local, et pour faciliter l'approvisionnement des matières premières par les bénéficiaires, et en limiter ainsi le coût, le nombre et le prix des ingrédients de la formule doivent être faibles.

Pour limiter tout risque de contamination bactérienne, la formule doit être anhydre.

De plus, la formule doit être facile à appliquer, agréable sur la peau, bien tolérée et stable en environnement chaud et humide.

2. MATERIEL et METHODES

Pour protéger la peau contre les radiations solaires, il est possible d'utiliser une crème contenant des filtres solaires. Il existe pour cela deux grandes familles de filtres : Les filtres chimiques (ou dits organiques) et les filtres physiques (ou dits minéraux).

Toutes deux ont un mode de fonctionnement spécifique face aux ultraviolets (UV). Les filtres organiques absorbent les ultraviolets alors que les filtres physiques forment une barrière physique réfléchissante à la surface de la peau.

Les filtres organiques sont pour la plupart sous forme de particules solides et ont un point de fusion élevé ce qui nécessite de les faire fondre dans un excipient, à haute température, pour les utiliser en formulation. Il faut donc un matériel adapté et sûr pour cette manipulation.

Les filtres minéraux sont plus faciles d'utilisation puisqu'il suffit de les disperser à chaud dans un excipient.

Pour que la formulation de la crème solaire soit aisée et simple et pour en faciliter la mise en œuvre avec le matériel modeste détenu par les associations en Afrique, les filtres minéraux sont privilégiés.

Il est à noter que les personnes en charge de la mise en œuvre du produit solaire doivent prendre des précautions aux contacts des filtres minéraux et se référer aux Fiches de Données de Sécurité des matières premières (FDS).

Les filtres minéraux sont des pigments d'origine minérale qui réfléchissent et diffusent la quasi-totalité des radiations et en absorbent une faible partie. Deux types de pigments sont principalement utilisés. Il s'agit de l'oxyde de zinc (ZnO) et du dioxyde de titane (TiO₂). Tous deux se présentent sous la forme de poudre blanche. Ils ont la particularité d'être actifs jusqu'à la lumière visible ce qui leur confère cet aspect blanc spécifique au pouvoir très couvrant. Ils sont en général très bien tolérés et photostable.

Une bonne dispersion des filtres minéraux dans une crème dépend de l'excipient utilisé. L'excipient doit avoir une bonne mouillabilité afin d'éviter la formation d'agrégats ou d'agglomérats.

Un bon mouillage assurera une dispersion homogène des filtres, une meilleure suspension de ceux-ci et donc une meilleure stabilité du produit fini et ainsi une bonne réponse en facteur de protection solaire (SPF).

Un aspect important et non négligeable à prendre en compte est la facilité d'application, le rendu sur la peau, l'effet blanc des filtres minéraux à limiter, et la sensorialité.

La vaseline de référence pharmacopée européenne est sélectionnée comme excipient de base. C'est une matière première de faible coût, facile de mise en œuvre et qui permet de limiter le nombre de matières premières utilisées. Elle a en général une bonne tolérance cutanée, est très utilisée dans les topiques et a une bonne capacité à créer un film protecteur sur la peau.

Plusieurs filtres minéraux, dispersés dans la vaseline, seuls ou en association, ont été évalués en protection solaire.

2.1 Mode opératoire pour mise en formulation des filtres minéraux

Les filtres minéraux sont pesés dans un bécher propre (se conférer aux FDS pour la manipulation de ces matières premières)

La vaseline est pesée dans un autre bécher propre et est chauffée à 70°C au bain marie ou sur une plaque chauffante, sous agitation, jusqu'à sa fusion complète et jusqu'à l'obtention d'un liquide transparent.

Les filtres minéraux pesés sont introduits tout doucement, sous agitation, dans la vaseline fondue, tout en maintenant la chauffe à température de 70 °C. L'agitation est réalisée pendant environ 30 minutes à l'aide d'un agitateur jusqu'à homogénéité complète et l'obtention d'une crème lisse.

Cette crème solaire ainsi obtenue est laissée en refroidissement total avant d'être conditionnée, afin de ne pas créer de la vapeur d'eau et entraîner un risque microbiologique lors de la fermeture des conditionnements.

La crème solaire ainsi refroidie peut être évaluée et est prête à l'emploi.

2.2 Méthode d'évaluation de la protection anti érythémale SPF (Sun Protector Factor)

Le facteur de protection solaire (ou Sun Protector Factor, SPF) permet de mesurer le niveau de protection apporté par le produit solaire contre l'érythème actinique qui est principalement induit par le rayonnement (UVB) et pour une faible part par le rayonnement UVA.

Pour mesurer cette protection anti érythémale nous avons utilisé la méthode *in vivo* NF ISO 24444, publiée en 2010 [4].

A ce jour, il n'existe pas de méthode *in vitro* normalisée de détermination du SPF par spectrophotométrie donnant des résultats équivalents aux SPF évalués *in vivo*, cependant la mesure

prédictive des tests par mesure *in vitro* est largement utilisée dans la phase de mise au point des formules, en amont de l'évaluation *in vivo*, et est utilisée dans cette étude pour sélectionner, en comparatif, les meilleurs filtres minéraux et leurs associations.

Le spectrophotomètre couramment utilisé pour la mesure du SPF est le labsphère UV 2000S[®]. Il est muni d'une sphère d'intégration et d'une lampe d'émission permettant de mesurer la transmittance des formules, pour une plage de longueur d'onde de 290 à 400nm, permettant ainsi d'obtenir par modèle mathématique le facteur de protection (SPF).

2.3 Méthodes d'évaluation de la protection anti UVA

Pour mesurer la protection anti UVA (FP UVA), nous nous sommes appuyés sur la norme NF EN ISO 24443 [5]. Cette norme est basée sur l'évaluation de la transmittance UVA d'un échantillon de produit de protection solaire avec le spectrophotomètre (labsphère UV 2000S[®]).

Avant et après son évaluation, l'échantillon est pré irradié, à partir d'une source d'exposition aux UV avec un simulateur solaire couramment utilisé le Suntest[®], ce qui permet d'en déterminer sa photostabilité.

2.4 Etude de la stabilité des formules

Chaque formule étudiée est placée à différentes conditions de stabilités : 4°C, 40°C, 50°C, température ambiante et 45°C avec 70% d'humidité relative. Le contrôle de la stabilité des formules est relevé chaque mois pendant trois mois, selon différents tests organoleptiques et physicochimiques (couleur, aspect, odeur, analyses microscopiques)

2.5 Etude de la stabilité bactériologique des formules

En raison de l'absence d'eau, l'activité en eau libre (A_w) est mesurée dans la formule finale afin de confirmer le faible risque microbiologique tel que le définit la norme NF EN ISO 29621 (Version 2017) [6]

2.6 Evaluation des taux de filtres minéraux par la méthode des cendres

Pour évaluer et contrôler le bon taux de filtres minéraux introduit dans la crème photoprotectrice, il peut être utilisé la méthode des cendres, qui est facile de mise en œuvre, selon le protocole suivant.

Peser le creuset vide et le tarer. Peser exactement 1.0g (+/- 10%) de crème dans le creuset et mettre le creuset plein à l'étuve à 100 °C pendant une nuit.

Le lendemain mettre le creuset plein sur le banc de chauffe. Commencer à chauffer à 120 °C et augmenter progressivement la température jusqu'à 600°C, en faisant attention au rejet de la crème hors du creuset (Il ne doit pas y avoir d'écaboussures de crème).

Mettre le creuset plein, au four à cendres qui est déjà à 600 °C. Le four à cendres est éteint pour la nuit avec le creuset à l'intérieur.

Le lendemain mettre le creuset plein sous une cloche à vide. Peser le creuset plein qui est à température ambiante. Afin de vérifier la pesée du creuset plein, mettre de nouveau le creuset plein au four à cendres qui est déjà à 600 °C. Après deux heures, mettre le creuset plein sous une cloche à vide. Peser le creuset plein qui est à température ambiante. Si les deux pesées sont identiques, c'est que les cendres sont totales. Ce taux de cendres doit correspondre au taux de filtres minéraux introduits dans la crème solaire.

3. RESULTATS et DISCUSSION

Plusieurs filtres minéraux de différentes tailles particulières et de différents enrobages ont été sélectionnés et dispersés dans la vaseline (en qsp) seuls ou en combinaison, puis évalués en indice de protection (SPF, FP UVA), afin de sélectionner la meilleure combinaison de filtres, avec pour objectif d'obtenir une crème la plus photoprotectrice.

Une composante importante, comme défini dans le cahier des charges, est le coût final de la formule. Pour la sélection des filtres, le coût des matières premières a été un paramètre important dans la sélection des filtres minéraux.

Nom commercial	Eusolex TS	Solaveil XTP1	Eusolex T2000	Parsol TX	Z cote HP1
Nom INCI	Titanium Dioxide (and) Alumina (and) Stearic Acid	Titanium Dioxide (and) Stearic Acid (and) Alumina	Titanium Dioxide (and) Alumina (and) Simethicone	Titanium Dioxide and Silica and Dimethicone	Zinc Oxide (and) Triethoxycaprylylsilane
Fournisseur	MERCK	CRODA	MERCK	DSM	BASF
λ_{max} (nm)	300	319	300	306	370

Table 1 : Filtres minéraux sélectionnés

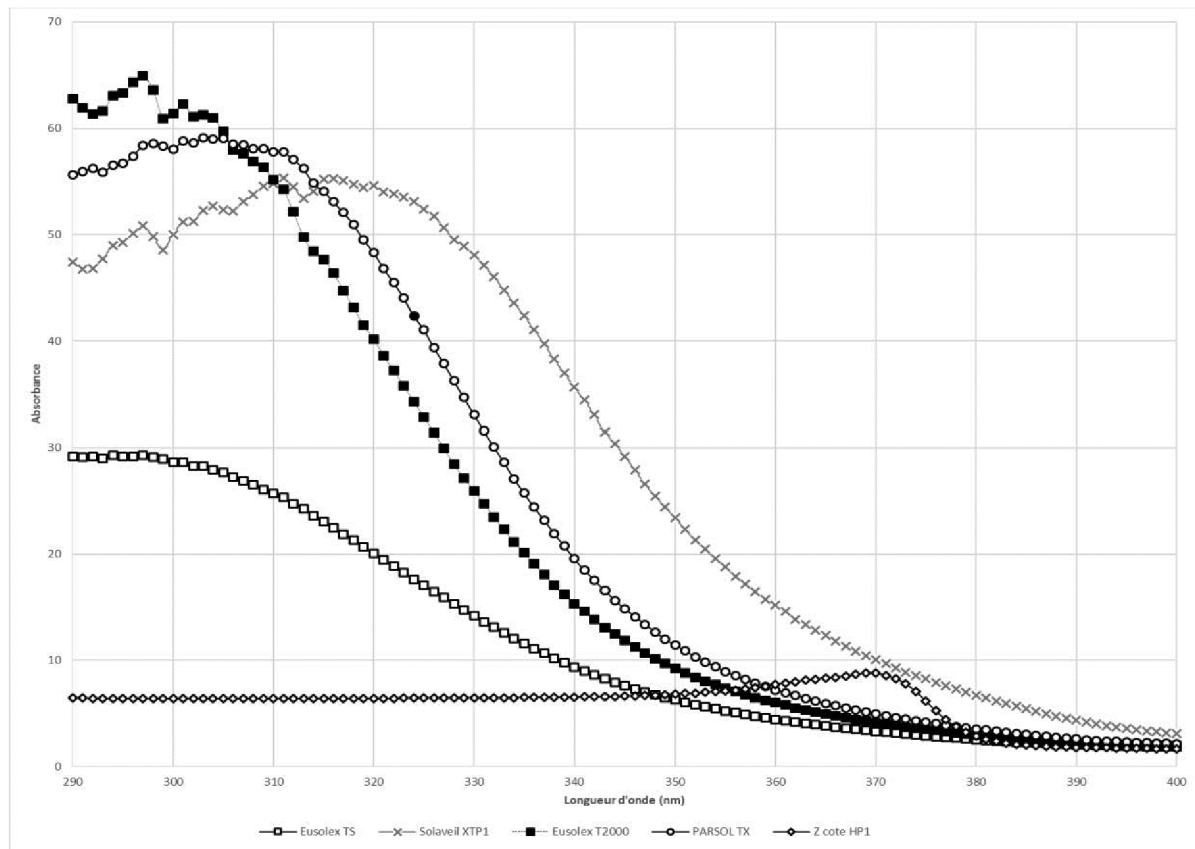


Fig 1 : Réponse spectrale in vitro en absorption UVB UVA des filtres minéraux sélectionnés

<u>Formule</u>	<u>CTFA matières premières</u>	<u>Nom de la matière première (MP)</u>	<u>% de MP</u>	<u>Evaluation SPF in vitro</u>	<u>Evaluation SPF in vivo</u>	<u>FPUVA in vitro</u>	<u>λ_c (nm)</u>	<u>Stabilité formule</u>
Formule A	Titanium Dioxide (and) Alumina (and) Simethicone	Eusolex T2000	12,5	63,35		8,8	374	Stable
	Zinc Oxide (and) Triethoxy-caprylylsilane	Z-Cote HP1	10,10					
Formule B	Titanium Dioxide (and) Alumina (and) Stearic Acid	Eusolex TS	13,6	91		8	374	Stable
	Zinc Oxide (and) Triethoxy-caprylylsilane	Z-Cote HP1	10,10					
Formule C	Titanium Dioxide, Silica, Dimethicone	Parsol TX	10	43,8		16,1	376	Stable
	Zinc Oxide (and) Triethoxy-caprylylsilane	Z-Cote HP1	10					
Formule D	Titanium Dioxide (and) Alumina (and) Simethicone	Eusolex T2000	5	90,1		14,5	378	Instable
	Titanium Dioxide (and) Stearic Acid (and) Alumina	Solaveil XTP1	12					
Formule E	Titanium Dioxide (and) Alumina (and) Simethicone	Eusolex T2000	10	138,3		13,5	377	Instable
	Titanium Dioxide (and) Stearic Acid (and) Alumina	Solaveil XTP1	12					
Formule F	Titanium Dioxide (and) Alumina (and) Stearic Acid	Eusolex TS	10	138,6	42	12	377	Stable
	Titanium Dioxide (and) Stearic Acid (and) Alumina	Solaveil XTP1	12					
Formule G	Titanium Dioxide (and) Alumina (and) Stearic Acid	Eusolex TS	13	171,8	63	13,5	377	Stable
	Titanium Dioxide (and) Stearic Acid (and) Alumina	Solaveil XTP1	15					

Table 2 : Evaluation d'association de filtres minéraux à différents pourcentages

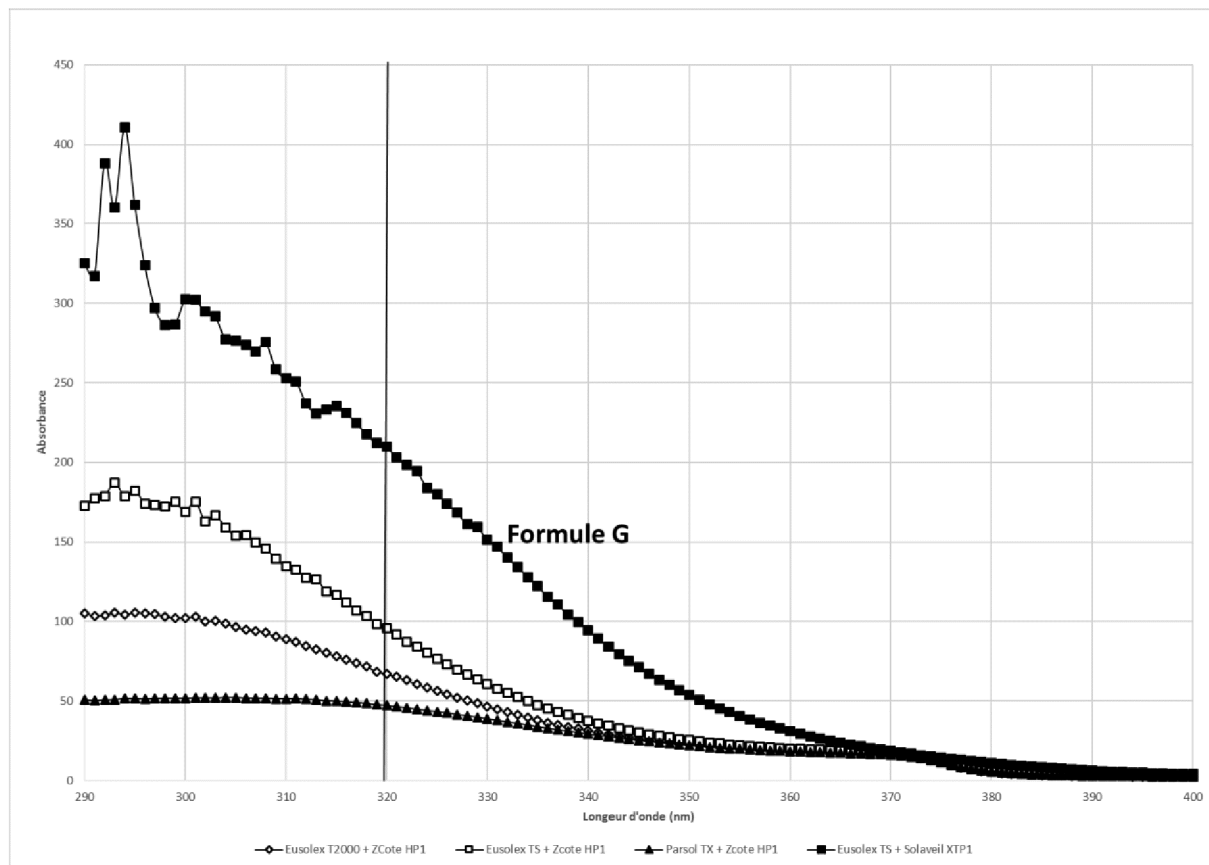


Fig 2 : Réponse spectrale en absorption UVB UVA des associations de filtres minéraux dont la formule G

Les filtres minéraux dispersés dans de la vaseline n'ont pas la même réponse en absorption. L'intensité de cette réponse dépend de la concentration de filtres utilisée mais aussi de la taille des particules des minéraux et de leur enrobage.

Il n'existe pas de filtres UV minéraux ou filtres UV organiques avec une réponse en absorption élevée dans la partie des UVA longs de 370nm à 400nm. Il est donc primordial pour les populations atteintes d'albinisme, d'être éduquer et sensibiliser sur les méfaits du soleil afin qu'elles se protègent au maximum contre les ultraviolets, car l'application de la crème solaire, à elle seule, ne suffit pas pour se protéger totalement des radiations solaires

Cependant, plus la taille des particules de TiO₂ est élevée plus la réponse en UVA est importante ce qui permet d'offrir une meilleure réponse dans les UVA.

Le dioxyde de titane Solaveil®XTP1 a été privilégié en raison de sa taille de particule élevée (179nm) et de sa λ_{max} située à 319 nm et de sa bonne compatibilité et stabilité avec la vaseline.

L'eusolex® T-S est un filtre minéral qui absorbe dans les UVB (λ_{max} 300 nm). Son enrobage d'acide stéarique permet une bonne comptabilité avec la vaseline et lui confère un bon étalement sur la peau.

La combinaison des deux TiO₂, l'Eusolex® TS de Merck et le Solaveil®XTP1 de Croda, a été privilégiée car elle permet d'obtenir une bonne réponse en indice de protection, une bonne photostabilité, de répondre au cahier des charges défini, avec une très bonne stabilité dans le temps et un coût de formule faible, compatible avec une fabrication locale.

Cette formule combinant ces deux dioxydes de titane, a été mesurée selon les normes ISO 24444 et ISO 24443 et confirme la valeur haute mesurée en *in vitro*, avec l'obtention d'un haut indice supérieur à 60 en *in vivo*, avec un indice dans les UVA *in vitro* de 13.5 et une longueur d'onde critique (λ_c) de 377nm qui exprime la largeur du spectre d'absorption du produit et donc une bonne protection dans les UVA.

CONCLUSION

Une crème photoprotectrice est utile dans la protection contre les méfaits du soleil sur les populations atteintes d'albinisme si elle s'accompagne d'un conseil sur son bon usage. Il faut inciter les parents et les enfants à appliquer très régulièrement et dès l'exposition au soleil, la crème photoprotectrice sur les zones, laissées par nécessité, photo exposées.

Mais l'application de la crème solaire à elle seule ne suffit pas et il est important d'éduquer et de sensibiliser les personnes atteintes d'albinisme sur les méfaits du soleil, en limitant au maximum l'exposition aux radiations solaires et en privilégiant la protection vestimentaire avec le port de vêtements, de chapeau, et de lunettes, si possible.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les services de la R&D de Pierre Fabre Demo Cosmétique pour leur contribution active à la formulation et à l'évaluation de la formule de protection solaire proposée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Fanny Morice Picard (2013) Thèse Etude Clinique et génétique de l'albinisme oculocutané
- [2] Mabula J.B, Chalya P.L, Mchembe M.D., Jaka H., Giiti G, Rambau P, masalu NKamugisha E, Robert S and Gilyoma J.M (2012). Skin cancers among Albinos at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania. A retrospective review of 64 cases BMC Dermatol 12,5
- [3] De Vijlder H.C, De Vijlder JJM and Neumann HAM (2012) Oculocutaneous albinism and skin cancer risk J Eur Acad Dermatol. Venereol JEADV.
- [4] ISO 24444 (2010) Cosmetics-Sun protection test methods *in vivo* determination of the sun protection factor (SPF)
- [5] ISO 24443 (2012) Cosmetics-Sun protection test methods *in vitro* determination of sunscreen UVA photoprotection.
- [6] ISO 29621 (2017) détermination du risque microbiologique