

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication :

**2 809 002**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

**00 06381**

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 7/40

①②

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② Date de dépôt : 18.05.00.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 23.11.01 Bulletin 01/47.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

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

⑦② Inventeur(s) : CATROUX PHILIPPE, COTOVIO  
JOSE, DUCHE DANIEL et GALEY JEAN BAPTISTE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CASALONGA ET JOSSE.

⑤④ UTILISATION DE DERIVES DE L'ACIDE N,N'-DIBENZYL ETHYLENE DIAMINE N,N'-DIACETIQUE COMME  
AGENT ANTI-POLLUTION.

⑤⑦ La présente invention a pour objet l'utilisation en application topique d'au moins un dérivé de l'acide N, N'-dibenzyl éthylène diamine N, N'-diacétique ou un sel, un complexe métallique ou un ester d'un tel dérivé comme agent anti-pollution, préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution.

**FR 2 809 002 - A1**



**Utilisation de dérivés de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine  
N,N'-diacétique comme agent anti-pollution.**

La présente invention a pour objet l'utilisation en application topique de dérivés de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique comme agent anti-pollution, tout comme un procédé de traitement cosmétique mettant en oeuvre lesdits dérivés.

5 Les ions métalliques sont nécessaires à l'organisme sous forme de traces comme nutriments essentiels. Par exemple, plusieurs fonctions impliquant des polypeptides telles que des fonctions enzymatiques, structurales et immunologiques requièrent des cofacteurs métalliques.

10 Cependant, d'autres ions métalliques, en particulier les ions des métaux lourds lorsqu'ils sont à des concentrations non physiologiques, peuvent altérer ces fonctions. Ainsi, la surexposition aux métaux de l'environnement peut conduire à des effets toxiques.

15 Des études écologiques conduites dans des pays industrialisés montrent que les quantités de métaux présents dans l'atmosphère sont croissantes. Ceci conduit à une augmentation des niveaux de métaux lourds dans les tissus des organismes consécutivement à l'ingestion de nourritures contaminées et à l'exposition aux métaux de l'atmosphère.

20 Les effets de l'accumulation des métaux lourds peuvent être extrêmement dangereux et leur toxicité est due en partie à l'altération des structures tertiaires et quaternaires des protéines, ce qui conduit à une réduction de leur activité catalytique. Les protéines altérées peuvent devenir antigéniques et entraîner une réponse immunitaire. Elles sont alors reconnues par l'organisme comme des agents polypeptidiques étrangers et peuvent causer des réponses auto-immunes.

25 Un autre mécanisme responsable des effets toxiques des métaux

est la substitution compétitive de co-facteurs physiologiques naturels par les métaux lourds à des concentrations non physiologiques. Ainsi, le contrôle des métaux lourds polluants dans l'atmosphère est essentiel pour prévenir des maladies en relation avec l'exposition aux métaux.

5 Du fait de la contamination croissante de l'environnement par les métaux lourds et de leur présence ubiquitaire dans l'écosystème, la peau, le cheveu et les muqueuses accessibles représentent la surface de contact la plus large et favorise donc l'accumulation des métaux et leur absorption ultérieure dans l'organisme.

10 Certains métaux et composés métalliques présents dans les fabrications industrielles, les produits chimiques, la bijouterie, les vêtements, les produits médicamenteux, les colorants et les produits d'entretien sont impliqués dans des réactions d'irritation primaire, des réactions d'allergie et de carcinogénicité au niveau du tissu cutané.

15 Les métaux particulièrement incriminés dans l'environnement sont le cuivre, le cobalt, le zinc, le manganèse, le mercure et le nickel, le plomb et le cadmium.

Le rash cutané causé par la dermatite aux métaux est un problème rencontré chez les gens exposés à des quantités élevées de certains ions métalliques. L'exposition au nickel dans l'environnement est largement  
20 du à l'usage fréquent de ce métal dans les articles les bijoux, les bracelets de montre et les boutons de vêtement. La sensibilisation au nickel avec le développement de dermatite est un hasard industriel dans certains métiers.

25 Par ailleurs, le dépôt de minéraux sur le cheveu est un phénomène inévitable. Le cheveu est un absorbant fort pour les métaux. La fixation est tellement forte qu'une fois ces métaux fixés et capturés par les sites anioniques de la fibre kératinique, ils sont difficiles à éliminer. Le degré de fixation des métaux sur le cheveu dépend généralement de  
30 plusieurs facteurs tels que la taille de la fibre, sa porosité, et le temps d'exposition. Les métaux comme le cuivre, le plomb et le fer peuvent interférer avec des traitements chimiques tels que la coloration et le permanentage du cheveu.

35 Certains produits cosmétiques contiennent des métaux comme le magnésium, le cuivre ou le fer. L'absorption de ces métaux par les fibres

kératiniques peut interférer avec des traitements chimiques comme les colorations, le blanchiment ou les effets de permanente. Ces interférences peuvent conduire à des problèmes de colorations ou des précipitation comme il est expliqué dans le brevet Américain US-5,635,167.

5 Il a été montré que certains métaux lourds pénètrent dans la peau et s'accumulent (A.B.G. Landsdown. *Critical Reviews in Toxicology*. 1995, 25:397-462). A fortes concentrations ils peuvent induire des mécanismes d'oxydation sur les lipides membranaires, une cytotoxicité directe capable d'aboutir à une nécrose cellulaire et une alkylation des  
10 nucléophiles cellulaires pouvant être à l'origine de phénomènes de sensibilisation ou de carcinogénèse.

(S.J. Stochs and D. Bagchi. *Free Radical Biology and Medicine*. 1995, 18:321-336.; M. E. Figueiredo Pereira et coll., *The Journal of Biological Chemistry*. 1998, 21:12703-12709.; N.L. Acan et coll., 1995,  
15 *Biochemical and Molecular Medicine*, 54:33-37.)

Ainsi, il existe un besoin de compositions qui permettent d'éviter les effets néfastes dus à ces polluants et qui permettent de protéger les matières kératiniques.

Des solutions ont déjà été envisagées dans le traitement  
20 cosmétiques et thérapeutiques. On a découvert que des composés avec des groupes souffrés se comportent comme des séquestrants de métaux lourds, comme les métallothionéines dans le brevet EP 0 557 042 A1 ou les composés amino-acides avec des groupements souffrés dans la demande de brevet EP 0 914 815 A1.

25 La demande de brevet GB 2333705 A mentionne l'utilisation d'acide d'éthylène diamine disuccinique dans des compositions pour le traitement des irritations de la peau par les métaux lourds.

Par ailleurs, la demande WO 94/11338 décrit l'utilisation de N-aryl méthylène éthylène diamine triacétate, N-aryl méthylène  
30 iminodiacétate ou N,N'-diaryl méthylène éthylène diamine acétate contre le stress oxydant, à savoir son utilisation thérapeutique pour le traitement de cancers, d'états inflammatoires, d'ischémie/reperfusion, de maladies du système nerveux, et son utilisation contre le vieillissement.

35 Plus récemment, des dérivés de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique ont été utilisés comme agents dépigmentants de

la peau (EP 0820763).

Le problème posé est donc de protéger la peau contre les métaux et leur effets délétères rencontrés dans la pollution urbaine en sélectionnant des principes actifs qui soient efficaces pour lutter contre ces effets et/ou empêcher la pénétration des métaux dans la peau.

Il a maintenant été constaté, de façon tout à fait surprenante, que l'utilisation de dérivés de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique permettait de protéger les matières kératiniques des effets des polluants.

L'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique présente moins d'effet secondaires que d'autres molécules complexantes comme la déferoxamine, l'EHPG, le DTPA. De plus, cette molécule possède des capacités anti-oxydantes.

Par conséquent, cette molécule permet de protéger les matières kératiniques des effets des polluants et de former avec le fer des complexes avec une faible constante d'association, ce qui diminue les risques toxicologiques liés à une perturbation du métabolisme cellulaire.

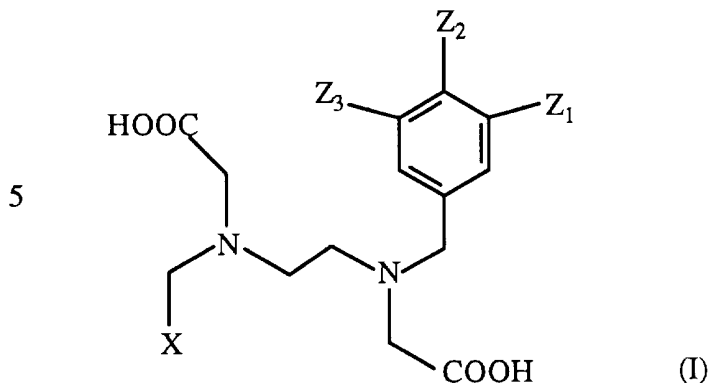
L'application topique de la molécule sous forme non esterifiée permet de conserver l'actif en situation extracellulaire, ce qui permet d'une part de limiter les risques d'interaction avec les ions divalents intracellulaires et d'autre part d'éviter une concentration par chélation des métaux provenant de la pollution dans la cellule.

Ces dérivés permettent une meilleure régénération cellulaire, tout comme un retour à une homéostasie, permettant ainsi d'obtenir des matières kératiniques plus saines.

Ainsi, l'invention a pour objet principal l'utilisation en application topique d'au moins un dérivé de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique comme agent anti-pollution, préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution.

On entend par agent cosmétique anti-pollution un agent qui protège la peau et les matières kératiniques de façon à prévenir, atténuer et/ou supprimer les effets délétères des métaux.

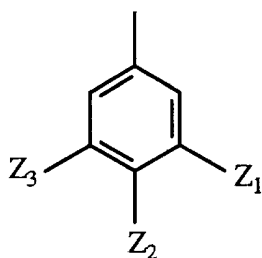
Ces dérivés peuvent notamment correspondre à ceux de formule (I) :



10

dans laquelle X représente COOH ou un cycle

15



20

où  $Z_1, Z_2, Z_3$ , indépendamment les uns des autres, peuvent être H, OR ou R, R représentant un radical alkyle en  $C_1-C_8$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement substitué, ou un sel, un complexe métallique ou un ester d'un tel dérivé.

25

Le radical alkyle en  $C_1-C_8$  est de préférence un radical saturé en  $C_1-C_4$ , tels que méthyle, éthyle, isopropyle et tert-butyle.

Comme substituant possible, on peut citer par exemple le groupe hydroxyle et les halogènes.

30

Comme sels, on peut citer les sels d'addition avec un acide minéral ou organique comme les acides sulfurique, chlorhydrique, nitrique, phosphorique ou acétique, et les sels d'addition avec une base minérale ou organique comme la soude, la potasse ou la triéthanolamine.

Comme complexes métalliques, on peut citer les complexes formés par addition de  $ZnCl_2$  ou  $CaCl_2$ , par exemple.

Comme esters, on peut citer notamment l'ester méthylique ou

l'ester éthylique.

Les composés utilisés dans la présente invention peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans WO 94/11338.

De façon préférentielle, le dérivé de formule (I) est choisi parmi  
5 l'acide N,N'-di-(3-hydroxybenzyle)-éthylène diamine N,N'-diacétique et  
l'acide N,N'-di-(3,4,5-triméthoxybenzyle)-éthylène diamine N,N'-  
diacétique.

Selon l'invention, les dérivés de formule (I) sont utilisés afin de  
protéger les matières kératiniques des effets des métaux ou éléments  
10 métalloïdes polluants.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par matières  
kératiniques notamment la peau, le cuir chevelu, les cheveux, les cils, les  
sourcils, les ongles et les muqueuses.

Les dérivés de formule (I) sont utilisés pour leur effet  
15 cytoprotecteur des matières kératiniques vis-à-vis des métaux ou  
éléments métalloïdes polluants.

Ils sont encore utilisés comme agents anti-polluants pour  
augmenter la régénération cellulaire et un retour à une homéostasie au  
niveau des matières kératiniques, afin d'obtenir des matières kératiniques  
20 plus saines.

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un  
dérivé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou un sel, un complexe  
métallique ou un ester d'un tel dérivé, dans ou pour la préparation d'une  
composition, préférentiellement cosmétique, à application topique anti-  
25 polluante.

Il a été constaté que les compositions utilisées selon l'invention  
présentent en outre de bonnes propriétés de stabilité et ne présentent pas  
de problèmes de toxicité liés à une perturbation du métabolisme  
cellulaire.

30 La composition anti-polluante conforme à l'invention peut  
contenir de 0,005% à 10% et de préférence de 0,1 à 5% en poids de  
composé de formule (I) par rapport au poids total de la composition.

La composition utilisée dans l'invention peut contenir en outre  
au moins un autre composé anti-pollution.

35 Ce dernier est notamment choisi parmi les anthocyanes et/ou ses

dérivés, les composés contenant une fonction thio-éther, sulfoxide ou sulfone, l'ergothionéine et/ou ses dérivés, les chélateurs de métaux comme, les antioxydants, les extraits cellulaires de végétal de la famille des Pontederiaceae. Parmi les antioxydants, on choisira plus particulièrement les polyphénols et entre autre l'acide ellagique.

La composition utilisée dans l'invention, de préférence cosmétique, peut contenir en outre un milieu cosmétiquement acceptable qui est plus particulièrement constitué d'eau et/ou éventuellement de solvant organique cosmétiquement acceptable. Les solvants organiques peuvent représenter de 5 à 98% du poids total de la composition. Ils peuvent être choisis dans le groupe constitué par les solvants organiques hydrophiles, les solvants organiques lipophiles, les solvants amphiphiles ou leurs mélanges. Parmi les solvants organiques hydrophiles, on peut citer par exemple des alcools mono- ou polyfonctionnels tels que des mono-alcools inférieurs, linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 8 atomes de carbone comme l'éthanol, le propanol, le butanol, l'isopropanol, l'isobutanol, les polyéthylèneglycols éventuellement oxyéthylénés ayant de 6 à 80 oxydes d'éthylène, les polyols tels que le propylèneglycol, l'isoprène glycol, le butylèneglycol, le glycérol, le sorbitol et ses dérivés, les mono- ou dialkyles d'isosorbide dont les groupements alkyle ont de 1 à 5 atomes de carbone comme le diméthyl isosorbide, les éthers de glycol comme le diéthylène glycol mono-méthyle ou mono-éthyléther et les éthers de polypropylène glycol comme le dipropylène glycol méthyléther. Comme solvants organiques lipophiles, on peut citer par exemple les esters gras tels que l'adipate de diisopropyle, l'adipate de dioctyle, les benzoates d'alkyle. Comme solvants organiques amphiphiles, on peut citer des polyols tels que des dérivés de propylèneglycol (PPG), tels que les esters de polypropylèneglycol et notamment les esters de polypropylèneglycol et d'acides gras, de PPG et d'alcools gras comme le PPG-23 oleyléther et le PPG-36 oléate.

Afin que les compositions cosmétiques ou dermatologiques de l'invention soient plus agréables à utiliser (plus douces à l'application, plus nourrissantes, plus émollientes), il est possible d'ajouter une phase grasse dans le milieu de ces compositions.

La phase grasse représente, de préférence, de 0 à 50% en poids



total de la composition.

Cette phase grasse peut comporter une ou plusieurs huiles choisies de préférence dans le groupe constitué par :

- 5 - les silicones volatiles ou non-volatiles, linéaires, ramifiées ou cycliques, organo-modifiées ou non, hydrosolubles ou liposolubles,
- les huiles minérales telles que l'huile de paraffine et de vaseline,
- les huiles d'origine animale telles que le perhydrosqualène,
- 10 - les huiles d'origine végétale telles que l'huile d'amandes douces, l'huile d'avocat, l'huile de ricin, l'huile d'olive, l'huile de jojoba, l'huile de sésame, l'huile d'arachide, l'huile de macadamia, l'huile de pépins de raisin, l'huile de colza, l'huile de coprah,
- les huiles synthétiques telles que l'huile de Purcellin, les isoparaffines,
- 15 - les huiles fluorées et perfluorées,
- les esters d'acides gras tels que l'huile de Purcellin.

Elle peut aussi comporter comme matières grasses (un) ou plusieurs alcools gras, acides gras ou cires (paraffine, cire de polyéthylène, Carnauba, cire d'abeilles).

20 De façon connue, toutes les compositions de l'invention peuvent en outre contenir des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique et dermatologique tels que les gélifiants et/ou épaississants classiques aqueux ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, des antioxydants, les parfums, les émulsionnants, les agents hydratants, les agents pigmentants, les dépigmentants, les agents 25 kératolytiques, les vitamines, les émoullients, les séquestrants, les tensio-actifs, les polymères, les agents alcalinisants ou acidifiants, les charges, les agents anti-radicaux libres, les céramides, les filtres solaires, notamment ultra-violets, les répulsifs pour insectes, les agents 30 amincissants, les matières colorantes, les bactéricides, les anti-pelliculaires.

Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

35 Bien entendu, l'homme de l'art veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à la composition selon l'invention, de

manière telle que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition conforme à l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'addition envisagée.

5 Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide ou d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de  
10 sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules, ou mieux, des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

Les compositions selon l'invention peuvent être plus ou moins fluides et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade,  
15 d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse.

Elles peuvent éventuellement être appliquées sur la peau sous forme d'aérosol.

Elles peuvent également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick.

20 Elles peuvent être utilisées comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage.

Les compositions de l'invention peuvent avoir un pH compris entre 3 et 8, préférentiellement entre 5 et 7.

25 Un autre objet de l'invention consiste en un procédé de traitement cosmétique destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, consistant à appliquer sur la matière kératinique une quantité cosmétiquement efficace d'au moins un dérivé de formule (I) tel que défini ci-dessus.

30 Un autre procédé de traitement cosmétique selon l'invention, destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, consiste à appliquer sur la matière kératinique une composition cosmétique selon l'invention telle que définie ci-dessus.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention, sans pour autant présenter un caractère limitatif.

**EXEMPLE I****Effet protecteur de l'acide N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxy-benzyl)éthylène diamine N,N'-diacétique**

5

**I. Protocole**

L'effet cytotoxique du cadmium sur kératinocytes humains en culture a été évalué par une technique de mesure de la viabilité cellulaire appelée test d'incorporation du rouge neutre (E. Borenfreund et J.A. Puerner. Tissue Culture Methods. 1984, 9:7-9).

L'étude a été réalisée sur une culture monocouche de kératinocytes humains issus de plasties chirurgicales. Les cellules sont ensemencées à J-3 en boîtes de culture 96 puits à raison de 25 000 cellules/cm<sup>2</sup> dans 100 µl de milieu de culture (milieu défini sans sérum de veau, NR2, Biofluids). Les incubations sont réalisées en étuve à 37°C en atmosphère humide et enrichies à 5% de CO<sub>2</sub>.

Les cellules sont traitées 24 heures par des concentrations croissantes (0, 10, 25, 50, 75, 100, 150 et 200 µM) de chlorure de cadmium (CdCl<sub>2</sub>) seul, de façon à déterminer sa cytotoxicité. Parallèlement, on réalise un traitement dans les mêmes conditions, mais en présence d'acide N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxy benzyl)éthylène diamine N,N'-diacétique (100 et 50 µM). Les incubations sont réalisées en étuve à 37°C, en atmosphère humide.

A la fin de la période de contact, on réalise un test d'incorporation de rouge neutre et on effectue une lecture spectrophotométrique à 550 nm.

Pour ce faire, on rince les cellules par du tampon PBS afin d'éliminer les solutions de traitement; on ajoute 100 µl par puits d'une solution à 0,5 mg/ml de rouge neutre dans le milieu de culture; on incube à 37°C 5% de CO<sub>2</sub>, sous atmosphère humide, pendant 3 heures; on rince au PBS; on fixe avec une solution de formol/calcium, pendant 1 minute; on extrait le rouge neutre par 100 µl/puits d'une solution d'éthanol-acide acétique; on lit la densité optique au spectrophotomètre à 550 nm et on calcule la concentration de CdCl<sub>2</sub>, entraînant une chute de 50% de la

viabilité = CI-50.

## II. Résultats

5

Les résultats sont des résultats moyens. On a effectué 3 expériences indépendantes et on a effectué 4 mesures par expérience.

10

Les résultats donnés en concentration provoquant une chute de 50% de la viabilité cellulaire sont repris dans le tableau suivant:

15

Cytotoxicité du chlorure de cadmium envers les kératinocytes humains en culture, en présence ou en absence d'acide N,N'-diméthyl éthylène diamine N,N'-diacétique, à deux concentrations: 50  $\mu\text{M}$  et 100  $\mu\text{M}$ .

20

<b>CI.50 du chlorure de cadmium</b>		
<b>sans protecteur</b>	<b>avec protecteur</b>	
Moyenne +/- SEM	Moyenne +/- SEM	
	50 $\mu\text{M}$	100 $\mu\text{M}$
39 +/- 1,15 $\mu\text{M}$	92 +/- 7,5 $\mu\text{M}$	122 +/- 4,6 $\mu\text{M}$

25

30

Le chlorure de cadmium seul présente une toxicité importante avec une CI.50 de 39 $\mu\text{M}$ . En présence d'acide N,N'-diméthyl éthylène diamine N,N'-diacétique, la cytotoxicité du chlorure de cadmium diminue significativement (ce qui correspond à une augmentation de la CI.50).

- à 50  $\mu\text{M}$  de protecteur, la cytotoxicité diminue d'un facteur 2,3.
- à 100  $\mu\text{M}$  de protecteur, la cytotoxicité diminue d'un facteur 3,1.

### III. Conclusion

5 A partir d'un modèle biologique in vitro, il a été démontré qu'un agent représentatif d'une catégorie de polluants atmosphériques comme le cadmium, entraîne dans les conditions expérimentales une forte toxicité, et que l'acide N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl)éthylène diamine N,N'-diacétique protège de façon importante les cellules contre la toxicité de ce polluant.

**EXEMPLES DE FORMULATION****5 Exemple 1:**

Selon les techniques usuelles de préparation, on mélange les constituants ci-dessous pour préparer une émulsion.

10

l'acide N,N'-di-(3,4,5-triméthoxybenzyle)- éthylène diamine N,N'- diacétique	1	g
---	---	---

15

polyéthylèneglycol oxyéthyléné par 50 moles d'oxyde d'éthylène	3	g
---	---	---

monodiglycérilstéarate	3	g
------------------------	---	---

huile de vaseline	24	g
-------------------	----	---

20

alcool cétylique	5	g
------------------	---	---

eau	qsp	100 g
-----	-----	-------

**Exemple 2:**

De la même manière, on prépare une émulsion selon une technique classique, à partir des composés suivants:

5			
	l'acide N,N'-di-(3-hydroxybenzyle)- éthylène diamine N,N'-diacétique	0,1	g
	octylpalmitate	10	g
10	glycérylisostéarate	4	g
	huile de vaseline	24	g
	vitamine E	1	g
15	glycérol	3	g
	eau	qsp 100	g

**Exemple 3:**

A partir des constituants ci-dessous, on formule la composition suivante:

5			
	l'acide N,N'-di-(3-hydroxybenzyle)- éthylène diamine N,N'-diacétique	2	g
	huile de jojoba	13	g
10	parabenzoy benzoate de méthyle et d'isopropyle	0,05	g
	sorbate de potassium	0,3	g
15	cyclopentadimethylsiloxane	10	g
	alcool stéarylique	1	g
	acide stéarique	4	g
20	stéarate de polyéthylèneglycol	3	g
	vitamine E	1	g
	glycérol	3	g
25	eau	qsp	100 g



**Exemple 4:**

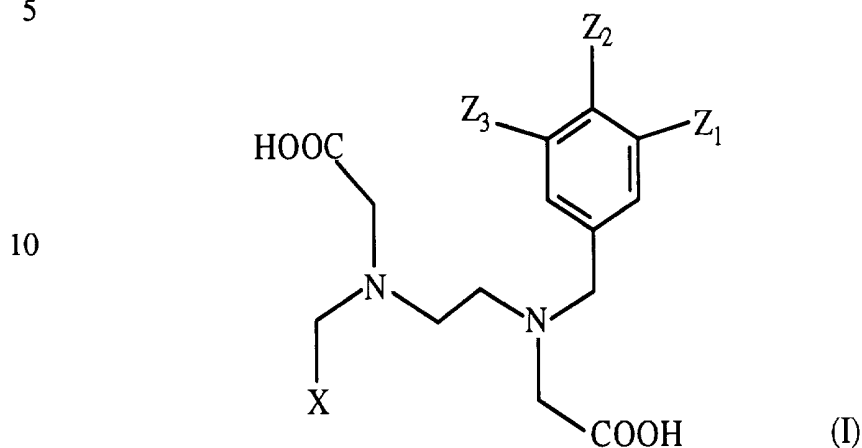
A partir des constituants ci-dessous, on formule la composition suivante:

5			
	l'acide N,N'-di-(3-hydroxybenzyle)- éthylène diamine N,N'-diacétique	1,5	g
	huile de paraffine	13	g
10			
	parabenzoy benzoate de méthyle et d'isopropyle	0,05	g
	sorbate de potassium	0,3	g
15			
	cyclopentadimethylsiloxane	10	g
	acide ellagique	0,1	g
	alcool stéarylique	1	g
20			
	acide stéarique	4	g
	stéarate de polyéthylèneglycol	3	g
	vitamine E	1	g
25			
	glycérol	3	g
	eau	qsp 100	g

## REVENDICATIONS

1. Utilisation en application topique comme agent anti-pollution, préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution d'au moins un dérivé de formule (I) :

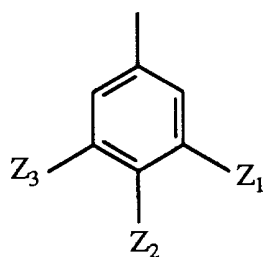
5



15

dans laquelle X représente COOH ou un cycle

20



25

où  $Z_1, Z_2, Z_3$ , indépendamment les uns des autres, peuvent être H, OR ou R, R représentant un radical alkyle en  $C_1-C_8$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement substitué, ou un sel, un complexe métallique ou un ester d'un tel dérivé.

30

2. Utilisation en application topique d'au moins un dérivé de formule (I) telle que définie dans la revendication 1, comme agent, préférentiellement cosmétique, présentant un effet cytoprotecteur des matières kératiniques vis-à-vis des métaux ou éléments métalloïdes

polluants.

5 3. Utilisation en application topique d'au moins un dérivé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1 ou 2, pour augmenter la régénération cellulaire et un retour à une homéostasie au niveau des matières kératiniques, afin d'obtenir des matières kératiniques plus saines.

10 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le dérivé de formule (I) est choisi parmi l'acide N,N'-di-(3-hydroxybenzyle)-éthylène diamine N,N'-diacétique et l'acide N,N'-di-(3,4,5-triméthoxybenzyle)-éthylène diamine N,N'- diacétique.

15 5. Utilisation d'un dérivé de formule (I) telle que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans ou pour la préparation d'une composition, de préférence cosmétique, à application topique anti-polluante.

20 6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que ladite composition cosmétique anti-polluante contient de 0,005% à 10% et de préférence de 0,1 à 5% en poids de composé de formule (I) par rapport au poids total de la composition.

25 7. Utilisation selon la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre au moins un autre composé anti-pollution.

30 8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que ledit composé anti-pollution est choisi parmi les anthocyanes et/ou ses dérivés, les composés contenant une fonction thio-éther, sulfoxide ou sulfone, l'ergothionéine et/ou ses dérivés, les chélateurs de métaux comme, les antioxydants et notamment l'acide ellagique, les extraits cellulaires de végétal de la famille des Pontederiaceae.

35 9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce que la composition contient en outre un milieu cosmétiquement acceptable constitué d'eau et/ou d'au moins un solvant organique choisi dans le groupe constitué par les solvants organiques hydrophiles, les solvants organiques lipophiles, les solvants amphiphiles ou leurs mélanges.

40 10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que les solvants organiques sont choisis dans le groupe constitué par les

alcools mono- ou polyfonctionnels, les polyéthylène glycols éventuellement oxyéthylénés, les esters de polypropylène glycol, le sorbitol et ses dérivés, les dialkyls d'isosorbide, les éthers de glycol et des éthers de polypropylène glycol, les esters gras.

5                   11. Utilisation selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le ou les solvants organiques représentent de 5 à 98% du poids total de la composition.

10                   12. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins une phase grasse.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que la phase grasse représente de 0 à 50% du poids total de la composition.

15                   14. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 13, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre au moins un additif choisi dans le groupe constitué par les gélifiants et/ou épaississants classiques aqueux ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, des antioxydants, les parfums, les émulsionnants, les agents hydratants, les agents pigmentants, les dépigmentants, les agents kératolytiques, les vitamines, les émoullients, les séquestrants, les tensio-actifs, les polymères, les agents alcalinisants ou acidifiants, les charges, 20 les agents anti-radicaux libres, les céramides, les filtres solaires, notamment ultra-violets, les répulsifs pour insectes, les agents amincissants, les matières colorantes, les bactéricides, les anti-pelliculaires.

25                   15. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide ou d'une dispersion d'huile dans une 30 phase aqueuse à l'aide de sphérules.

16. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 15, caractérisée en ce que la composition a l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse ou d'un solide.

35                   17. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à

16, caractérisée en ce qu'elle présente un pH compris entre 3 et 8, préférentiellement entre 5 et 7.

5 18. Procédé de traitement cosmétique destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la matière kératinique une quantité cosmétiquement efficace d'au moins un dérivé de formule (I) tel que défini dans l'une des revendications 1 à 4.

10 19. Procédé de traitement cosmétique destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la matière kératinique une composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 5 à 17.

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

 établi sur la base des dernières revendications  
 déposées avant le commencement de la recherche

 FA 590361  
 FR 0006381

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D, X	US 5 703 095 A (DUMATS JACQUELINE ET AL) 30 décembre 1997 (1997-12-30) * colonne 9 - colonne 11; revendications 1,2; exemples A-F *	5,12,18	A61K7/40       DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)  A61K A61P
A	J.-B. GALEY ET AL : "Protection against oxidative damage by iron chelators: Effect of lipophilic analogues and prodrugs of N,N'-Bis(3,4,5-trimethoxybenzyl)ethylenedi amine-N,N-diacetic acid" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 43, no. 7, mars 2000 (2000-03), pages 1418-1421, XP002161560 WASHINGTON US * page 1418 *	1,5,12, 18	
A	DE 196 01 060 A (SCHERING AG) 10 juillet 1997 (1997-07-10) * revendications 1,11 *	1	
A	FR 2 768 145 A (OREAL) 12 mars 1999 (1999-03-12) * revendications 1,13 *	1,5,12	
A	US 5 683 684 A (MONTASTIER CHRISTIANE ET AL) 4 novembre 1997 (1997-11-04) * revendication 1 *	18	
A	US 4 885 156 A (KOTILAINEN RISTO M ET AL) 5 décembre 1989 (1989-12-05) * revendication 1 *	18	
A	DE 198 02 539 A (JARISCH REINHART DR) 29 juillet 1999 (1999-07-29) * revendications 1,10 *	1,5,12	
-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
27 février 2001		Voyiazoglou, D	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 590361  
FR 0006381

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,A	GB 2 333 705 A (PROCTER & GAMBLE) 4 août 1999 (1999-08-04) * revendications 1,4 *	1,5,12	
D,A	EP 0 557 042 A (INDENA SPA) 25 août 1993 (1993-08-25) * revendications 1,16 *	5,12,18	
D,A	US 5 834 518 A (GALEY JEAN-BAPTISTE ET AL) 10 novembre 1998 (1998-11-10) * revendications 1,2 *	18	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		27 février 2001	Voyiazoglou, D
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)