

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

11) N° de publication : **2 870 455**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national : **04 51015**

51) Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 7/48, A 61 K 7/40, 7/135

12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 24.05.04.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 25.11.05 Bulletin 05/47.

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

60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

72) Inventeur(s) : FONOLLA ANGELES.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : L'OREAL.

54) COMPOSITION COSMETIQUE COMPRENANT DES VESICULES D'ACIDE PANTETHEINE SULFONIQUE.

57) La présente invention concerne une composition comprenant, dans une phase aqueuse externe, une dispersion de vésicules formées par des phases lamellaires lipidiques comprenant au moins un lipide amphiphile et encapsulant une phase hydrophile interne, et au moins un composé choisi parmi l'acide pantéthéine sulfonique et un de ses sels contenu dans la phase aqueuse interne.

L'invention concerne également un procédé cosmétique de blanchiment et/ou d'éclaircissement de la peau humaine et/ou des poils et/ou des cheveux comprenant l'application sur la peau et/ou les poils et/ou les cheveux, d'une composition cosmétique selon l'invention.

FR 2 870 455 - A1



La présente invention concerne une composition comprenant des vésicules formées de phases lamellaires et renfermant au moins un composé choisi parmi l'acide pantéthéine sulfonique et un de ses sels, ainsi que ses applications cosmétiques.

- 5 L'acide pantéthéine sulfonique et ses sels sont des actifs couramment utilisés en cosmétique. Ils ont notamment été décrits comme agents favorisant la repousse des cheveux (JP-09 110 645), comme agents destinés à blanchir la peau (JP-09 059 142), notamment par inhibition de l'activité de la tyrosinase (FR-2 532 175), et à augmenter le renouvellement cellulaire, en particulier dans des compositions anti-âge contenant par ailleurs un hydroxy-
- 10 acide (JP-08 259 420). Il a également été suggéré de les utiliser pour inhiber l'irritation de la peau (JP-03 054 081). Enfin ces composés sont connus pour leurs propriétés anti-radicalaires aidant à prévenir ou lutter contre les effets des rayonnements Ultra-Violet et/ou de la pollution sur la peau (EP-1 293 193).
- 15 Toutefois, la Demanderesse a découvert que l'incorporation des ces actifs dans des compositions, en particulier dans des compositions cosmétiques, posait certaines difficultés dues à des problèmes de stabilité et à la nature même de l'actif. Plus particulièrement, il a été observé que l'acide pantéthéine sulfonique ou ses sels présentent une dégradation accélérée avec la température. Ceci implique que pour obtenir l'effet voulu, il est nécessaire
- 20 d'utiliser une quantité importante de l'actif. Or, du fait du caractère ionique de ces composés, leur introduction dans des compositions en des quantités trop importantes entraîne une déstabilisation de ces compositions, en particulier lorsqu'elles sont gélifiées, ce qui peut notamment conduire à une baisse de viscosité au cours du temps et altérer ainsi leurs propriétés cosmétiques.
- 25 Partant de ce constat, la Demanderesse a mis en évidence qu'il était possible de résoudre les problèmes mentionnés ci-dessus et d'utiliser une quantité minimum d'un actif choisi parmi l'acide pantéthéine sulfonique et ses sels pour obtenir l'efficacité souhaitée en incorporant lesdits actifs dans le cœur de vésicules comportant des parois lamellaires
- 30 lipidiques.

La présente invention concerne donc une composition comprenant, dans une phase aqueuse externe, une dispersion de vésicules formées par des phases lamellaires lipidiques comprenant au moins un lipide amphiphile et encapsulant une phase aqueuse interne, et au

35 moins un composé choisi parmi l'acide pantéthéine sulfonique et un de ses sels contenu dans la phase aqueuse interne.

Lorsque la composition selon l'invention contient un sel de l'acide pantéthéine sulfonique, ce dernier est de préférence un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux.

5 Un composé convenant particulièrement bien à la mise en œuvre de la présente invention est le sel de calcium de l'acide pantéthéine sulfonique, qui est notamment disponible dans le commerce auprès de la société SOGO PHARMACEUTICAL.

10 Les vésicules utilisées pour la mise en œuvre de la présente invention sont des vésicules lamellaires lipidiques à cœur aqueux, c'est-à-dire encapsulant une phase aqueuse, qui est la phase aqueuse interne. Ces vésicules peuvent être soit des niosomes du type de ceux décrits dans la demande EP 0 582 503, dont l'enseignement est incorporé ici par référence, ou similaires, soit des liposomes de type classique.

15 Dans le cas des niosomes, les phases lamellaires comprennent au moins un lipide amphiphile non ionique, choisi parmi les alkyl- ou polyalkylesters de polyol, éventuellement oxyéthylénés, et les éthers de polyol, éventuellement oxyéthylénés, ayant un point de fusion d'au moins 40°C.

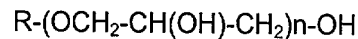
20 Des lipides amphiphiles non ioniques convenant à une mise en œuvre dans la présente invention sont notamment les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique (par exemple les cérébrosides), ou les mélanges d'esters de polyol et d'au moins un acide à chaîne hydrocarbonée saturée comprenant au moins 14 atomes de carbone, ainsi que les éthers de polyol et d'au moins un alcool à chaîne hydrocarbonée saturée comprenant au moins 14 atomes de carbone.

25 Par "mélange d'esters", on entend non seulement les mélanges d'esters purs de familles chimiques différentes, mais également tout produit contenant plusieurs esters de polyol chimiquement purs de la même famille dans des proportions variables, tels que les esters de polyglycérol comprenant un nombre statistique de motifs glycérol.

30 Le lipide amphiphile non ionique peut ainsi être constitué par un mélange d'esters d'au moins un polyol choisi dans le groupe formé par le polyéthylèneglycol comportant de 1 à 60 unités oxyde d'éthylène, le sorbitane, le sorbitane portant 2 à 60 unités oxyde d'éthylène, le glycérol portant 2 à 30 unités oxyde d'éthylène, les polyglycérols comportant 2 à 15 unités de glycérol, 35 les sucroses, les glucoses portant 2 à 30 unités d'oxyde d'éthylène, et d'au moins un acide gras comportant une chaîne hydrocarbonée en C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub>, saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée.

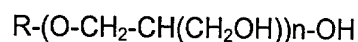
Comme éthers de polyol utilisables selon l'invention, on peut citer :

- 5 - les éthers de polyglycérol linéaires ou ramifiés de formules respectives



(I)

10 et



(II)

15

où n est un entier compris entre 1 et 6, de préférence égal à 2, et R est un radical choisi parmi :

- (a) une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 14 à 30 atomes de carbone, telle qu'un radical tétradécyle, hexadécyle ou le radical alkyle de l'alcool oléique ou de l'alcool isostéarylique ;
- (b) un radical hydrocarboné d'alcool de lanoline ;
- (c) un reste hydroxy-2-alkyle d'un diol dont la chaîne hydrocarbonée comprend au moins 14 atomes de carbone ; et

- 25 - les alcools gras polyoxyéthylénés, tels que l'alcool oléique oxyéthyléné à 10 moles (produit "Brij 96" commercialisé par la société UNIQEMA).

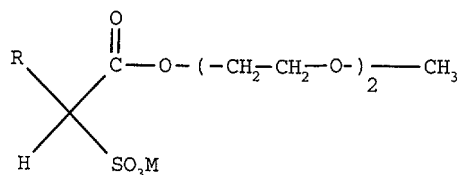
Par ailleurs, dans le but d'améliorer la stabilité des niosomes tels que décrits plus haut, les phases lamellaires peuvent également comprendre un lipide amphiphile ionique. Ce dernier peut être choisi parmi les lipides anioniques et les lipides cationiques.

Les lipides amphiphiles anioniques convenant à la mise en œuvre de l'invention peuvent être :

- 35 ▪ des lipides anioniques neutralisés, de préférence, choisis parmi les sels alcalins du dicétylphosphate, et du dimyristylphosphate, en particulier les sels de sodium et potassium, les sels alcalins de l'acide phosphatidique, en particulier le sel de sodium, les sels alcalins du cholestérol-sulfate, en particulier le sel de sodium, les sels alcalins du

cholestérol-phosphate, en particulier le sel de sodium, les sels de lipoaminoacides tels que les acylglutamates mono- et disodiques, plus particulièrement le sel disodique de l'acide N-stéaroyl L-glutamique commercialisé sous la dénomination Acylglutamate HS21 par la société AJINOMOTO,

- 5
- des lipides amphotères, de préférence des phospholipides, en particulier la phosphatidyléthanolamine de soja pure ;
  - des dérivés alkylsulfoniques, en particulier les composés de formule :



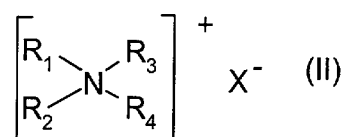
10

dans laquelle R représente un radical hydrocarbonné en C<sub>12</sub> à C<sub>22</sub>, en particulier les radicaux C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> et C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>, et M est un métal alcalin, de préférence le sodium.

- 15
- Les lipides amphiphiles cationiques pouvant être utilisés dans les vésicules de l'invention comme lipides amphiphiles ioniques peuvent être plus particulièrement choisis dans le groupe formé par les sels d'ammonium quaternaire, les amines grasses et leurs sels.

Parmi les sels d'ammonium convenant particulièrement bien à une mise en œuvre de l'invention, on citera :

- 20
- ceux représentés par la formule (II) suivante :

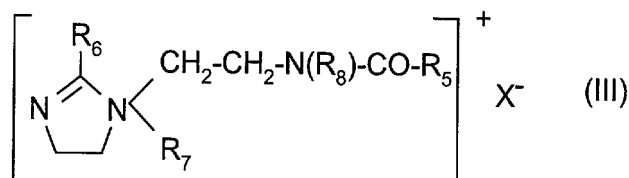


- 25
- dans laquelle les radicaux R<sub>1</sub> à R<sub>4</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent un radical aliphatique, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 30 atomes de carbone, ou un radical aromatique tel que aryle ou alkylaryle. Les radicaux aliphatiques peuvent comporter des hétéroatomes tels que notamment l'oxygène, l'azote, le soufre, les halogènes. Les radicaux aliphatiques sont par exemple choisis parmi les radicaux alkyle, alkoxy, polyoxyalkylène (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alkylamide, alkyl(C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>)amidoalkyle(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>)acétate, hydroxyalkyle comportant environ de 1
- 30

à 30 atomes de carbone ; X est un anion choisi dans le groupe des halogénures, phosphates, acétates, lactates, alkyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)sulfates, alkyl-ou-alkylarylsulfonates.

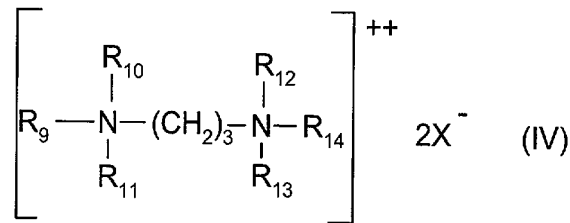
Comme sels d'ammonium quaternaire de formule (II), on préfère, d'une part, les chlorures de tétraalkylammonium comme par exemple les chlorures de dialkyldiméthylammonium ou d'alkyltriméthylammonium, dans lesquels le radical alkyle comporte environ de 12 à 22 atomes de carbone, en particulier les chlorures de béhényltriméthylammonium, de distéaryldiméthyl-ammonium, de cétyltriméthyl-ammonium, de benzyl diméthyl stéaryl-ammonium ou encore, le chlorure de stéaramidopropyldiméthyl (myristyl acetate) ammonium vendu sous la dénomination «CERAPHYL 70» par la société VAN DYK.

- les sels d'ammonium quaternaire de l'imidazolium, par exemple représentés par la formule (III) suivante :



dans laquelle R<sub>5</sub> représente un radical alkényle ou alkyle comportant de 8 à 30 atomes de carbone, par exemple dérivé des acides gras du suif ; R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical alkényle ou alkyle comportant de 8 à 30 atomes de carbone ; R<sub>7</sub> représente un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ; R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ; X est un anion choisi dans le groupe des halogénures, phosphates, acétates, lactates, alkylsulfates, alkyl-ou-alkylarylsulfonates. De préférence, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> désignent un mélange de radicaux alkényle ou alkyle comportant de 12 à 21 atomes de carbone, par exemple dérivés des acides gras du suif, R<sub>7</sub> désigne un radical méthyle, R<sub>8</sub> désigne l'hydrogène. Un tel produit est par exemple vendu sous la dénomination «REWOQUAT W 75» par la société REWO.

- les sels de diammonium quaternaire représenté par la formule (IV) suivante :



dans laquelle R6 désigne un radical aliphatique comportant environ de 16 à 30 atomes de carbone ; R7, R8, R9, R10, et R11, identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène ou un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ; et X est un anion choisi dans le groupe des halogénures, acétates, phosphates, nitrates et méthylsulfates. De tels sels de diammonium quaternaire comprennent notamment le dichlorure de propanesuif diammonium.

- 5
- 10 Outre les lipides amphiphiles non ioniques et ioniques, les phases lamellaires des vésicules de type niosomes peuvent également contenir au moins un additif choisi parmi les stérols, les alcools et diols à chaîne grasse, les amines à chaîne grasse et leurs dérivés ammonium quaternaire.
- 15 On préfère utiliser le cholestérol qui, outre son activité cosmétique et/ou dermatopharmaceutique liée à sa capacité à reconstituer les lipides de la peau, permet d'améliorer la stabilité des vésicules en évitant la cristallisation des tensioactifs auxquels il est associé. En améliorant l'imperméabilité des phases lamellaires des vésicules, le cholestérol permet également d'augmenter le pouvoir de rétention des actifs hydrosolubles
- 20 éventuellement contenus dans la phase aqueuse encapsulée par les niosomes.

25 Les phases lamellaires des vésicules de type niosomes peuvent par exemple renfermer de 35 à 90% en poids de lipide amphiphile non ionique, de 0 à 20% en poids de lipide amphiphile ionique, de 5 à 50% en poids de cholestérol, par rapport au poids total des lipides constitutifs de la phase lamellaire.

30 Comme indiqué précédemment, les vésicules lamellaires lipidiques selon l'invention peuvent comprendre non seulement les vésicules de type non ionique tels que les niosomes, mais également les liposomes classiques, comprenant au moins un lipide amphiphile ionique tel qu'un phospholipide naturel ou synthétique, en particulier de la lécithine, de préférence hydrogénée, associé soit à du cholestérol et éventuellement à un tensioactif ionique, soit à un phytostérol oxyéthyléné comprenant de 2 à 50 motifs oxyde d'éthylène.

Les méthodes de fabrication des vésicules selon l'invention sont connues de l'homme de l'art, mais les méthodes préférées sont les suivantes :

- Méthode dite de Bangham

5 Les lipides vésiculaires sont solubilisés dans un mélange de solvants organiques. Ce mélange est ensuite placé dans un ballon puis les solvants sont évaporés dans un évaporateur rotatif sous pression réduite. Un film lipidique se forme alors. Après évaporation complète des solvants, le film est hydraté avec une solution aqueuse, sous agitation vive. La température est adaptée à la température de fusion des lipides. Une suspension de liposomes est alors obtenue. Il est ensuite possible de l'homogénéiser en utilisant des ultrasons.

- Méthode par hydratation directe des lipides

15 Les lipides peuvent avoir été préassociés ou non (par fusion ou par solvant). Le mélange lipidique est alors introduit sous vive agitation (rotor stator par exemple) dans une solution aqueuse à une température adaptée. Après quelques minutes (généralement de 5 à 90 minutes), on obtient une suspension de liposomes. On est ainsi en présence d'une dispersion aqueuse .

20 Dans une forme préférée d'exécution de l'invention, les lipides constituant les vésicules représentent une quantité allant de 0,05 % à 5% en poids par rapport au poids total de la composition, et préférentiellement de 0,1 % à 2 % en poids par rapport au poids total de la composition.

25 L'acide pantéthéine sulfonique ou ses sels sont de préférence présents dans les vésicules en une quantité allant de 1 % à 20 %, et plus préférentiellement de 5 % à 15 % en poids par rapport au poids total des lipides constituant les vésicules.

30 L'acide pantéthéine sulfonique ou ses sels représente ainsi généralement de 0,0001 à 10 %, et de préférence de 0,001 % à 5 % du poids total de la composition.

La phase aqueuse encapsulée peut contenir, outre de l'eau, divers additifs tels que des tensioactifs, des conservateurs ou des séquestrants

35 Les vésicules des compositions selon l'invention peuvent contenir, en outre, un ou plusieurs autre(s) composé(s) actif(s) ayant une activité cosmétique et/ou dermatopharmaceutique, qui, selon leurs caractéristiques de solubilité, peuvent avoir différentes localisations.



Si les actifs sont hydrosolubles, on les introduit dans la phase hydrophile encapsulée des vésicules.

Si les actifs sont liposolubles, on les introduit dans la phase lipidique constituant la membrane.

- 5 Si les actifs sont amphiphiles, ils se répartissent entre la phase lipidique et la phase hydrophile encapsulée avec un coefficient de partage, qui varie selon la nature de l'actif amphiphile et les compositions respectives de la phase lipidique et de la phase aqueuse encapsulée.
- 10 Dans la composition selon l'invention, les vésicules à cœur aqueux décrites précédemment (niosomes ou liposomes) sont dispersées dans une phase aqueuse de dispersion, ou phase aqueuse externe, comprenant un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau ou ses phanères, et éventuellement avec les muqueuses et/ou semi-muqueuses.
- 15 La phase aqueuse de dispersion peut être gélifiée. Des gélifiants utilisables selon l'invention sont par exemple les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides tel que l'acide polyacrylamidométhyl propane sulfonique neutralisé partiellement et hautement réticulé, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles.
- 20 En variante, la phase aqueuse de dispersion peut comprendre une phase huileuse dispersée dans ladite phase aqueuse (émulsion huile-dans-eau), et/ou être dispersée elle-même dans une phase huileuse (émulsion eau-dans-huile).
- 25 Comme huiles utilisables selon l'invention, on peut citer les huiles animales ou végétales, les huiles essentielles naturelles ou synthétiques, les hydrocarbures tels que l'isohexadécane et l'huile de paraffine, les carbures halogénées et les huiles siliconées.
- 30 Comme huiles animales ou végétales utilisables selon l'invention, on peut notamment citer les huiles animales ou végétales formées par des esters d'acide gras et de polyols, en particulier les triglycérides liquides, par exemple les huiles de tournesol, de maïs, de soja, de courge, de pépins de raisin, de jojoba, de sésame, de noisette, les huiles de poisson, le tricaprocaprylate de glycérol, ou les huiles végétales ou animales de formule  $R_1COOR_2$ ,
- 35 formule dans laquelle  $R_1$  représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et  $R_2$  représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone, par exemple l'huile de Purcellin.

Comme huiles essentielles utilisables selon l'invention, on peut citer les huiles essentielles naturelles ou synthétiques telles que, par exemple, les huiles d'eucalyptus, de lavandin, de lavande, de vétiver, de litsea cubeba, de citron, de santal, de romarin, de camomille, de sarriette de noix de muscade, de cannelle d'hysope, de carvi, d'orange, de géraniole, de cade et de bergamote.

Comme carbures halogénés utilisables selon l'invention, on peut citer les fluorocarbures tels que les fluoroamines, par exemple la perfluorotributylamine, les hydrocarbures fluorés, par exemple le perfluorodécahydronaphtalène, les fluoroesters et les fluoroéthers.

Dans le cas où les vésicules selon l'invention sont dispersées dans la phase aqueuse d'une émulsion huile-dans-eau, ladite émulsion peut comprendre des tensioactifs autres que ceux constituant les vésicules, pour autant que ces tensioactifs ne solubilisent pas les vésicules en formant des micelles.

Selon une autre possibilité, toutefois, la composition selon l'invention, lorsqu'elle est sous la forme d'émulsion huile-dans-eau, peut ne pas renfermer d'autre tensioactif que ceux formant les vésicules lamellaires lipidiques. Les vésicules selon l'invention peuvent en effet être aptes à stabiliser une dispersion de gouttelettes d'huile dans la phase aqueuse de dispersion, sans qu'il soit nécessaire d'ajouter un tensioactif à ladite phase aqueuse.

Bien entendu, la composition selon l'invention pourra en variante se présenter sous la forme d'une émulsion multiple eau-dans-huile-dans-eau ou huile-dans-eau-dans-huile dont les phases aqueuses et huileuses sont telles que définies ci-dessus.

De façon connue, la composition selon l'invention peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les absorbeurs d'odeur, les neutralisants, les filtres solaires, les polymères, les émulsionnants et les coémulsionnants, et les matières colorantes.

Comme actifs, on peut utiliser notamment les agents desquamants, les agents hydratants, les agents dépigmentants ou pro-pigmentants, les agents anti-glycation, les inhibiteurs de NO-synthase, les inhibiteurs de 5 $\alpha$ -réductase, les inhibiteurs de lysyl et/ou prolyl hydroxylase, les agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation, les agents stimulant la prolifération des fibroblastes ou des kératinocytes et/ou la différenciation des kératinocytes, les agents

myorelaxants ou dermo-décontractants, les agents anti-microbiens, les agents tenseurs, les agents anti-pollution ou anti-radicalaires, les agents anti-inflammatoires, les actifs lipolytiques ou ayant une activité favorable, directe ou indirecte, sur la diminution du tissu adipeux, les agents agissant sur la microcirculation, et les agents agissant sur le métabolisme  
5 énergétique des cellules.

Dans un aspect avantageux de l'invention, la composition utilisée peut ainsi renfermer au moins un agent desquamant.

10 Par "agent desquamant", on entend tout composé capable d'agir :

- soit directement sur la desquamation en favorisant l'exfoliation, tel que les  $\beta$ -hydroxyacides, en particulier l'acide salicylique et ses dérivés (dont l'acide n-octanoyl 5-salicylique) ; les  $\alpha$ -hydroxyacides, tels que les acides glycolique, citrique, lactique, tartrique, malique ou  
15 mandélique ; l'urée ; l'acide gentsique ; les oligofucoses ; l'acide cinnamique ; l'extrait de Sophora japonica ; le resvératrol ;

- soit sur les enzymes impliquées dans la desquamation ou la dégradation des cornéodesmosomes, les glycosidases, la stratum corneum chymotryptic enzym (SCCE)  
20 voire d'autres protéases (trypsine, chymotrypsine-like). On peut citer les agents chélatant des sels minéraux : l'EDTA ; l'acide N-acyl-N,N',N' éthylène diaminetriacétique ; les composés aminosulfoniques et en particulier l'acide (N-2 hydroxyéthylpiperazine-N-2-éthane) sulfonique (HEPES) ; les dérivés de l'acide 2-oxothiazolidine-4-carboxylique (procystéine) ; les dérivés d'acides alpha aminés de type glycine (tels que décrits dans EP-0  
25 852 949, ainsi que le méthyl glycine diacétate de sodium commercialisé par BASF sous la dénomination commerciale TRILON M) ; le miel ; les dérivés de sucre tels que l'O-octanoyl-6-D-maltose et la N-acétyl glucosamine.

Dans un aspect avantageux de l'invention, la composition utilisée peut contenir en outre ou  
30 en variante au moins un actif dépigmentant ou antipigmentant.

Les agents dépigmentants ou antipigmentants susceptibles d'être incorporés dans la composition selon la présente invention comprennent par exemple les composés suivants : l'acide kojique ; l'acide ellagique ; l'arbutine et ses dérivés tels que ceux décrits dans les  
35 demandes EP-895 779 et EP-524 109 ; l'hydroquinone ; les dérivés d'aminophénol tels que ceux décrits dans les demandes WO 99/10318 et WO 99/32077, et en particulier le N-

cholestéryloxy-carbonyl-para-aminophénol et le N-éthyl-oxy-carbonyl-para-aminophénol ; les dérivés d'iminophénol, en particulier ceux décrits dans la demande WO 99/22707 ; l'acide L-2-oxothiazolidine-4-carboxylique, ainsi que ses sels et esters ; l'acide ascorbique et ses dérivés, notamment le glucoside d'ascorbyle et l'ascorbyl phosphate de magnésium, le 4-butyl-résorcinol ou lucinol, la thiourée et ses dérivés ; et les extraits de plantes, en particulier de busserole, de réglisse, de mûrier et de scutellaire, sans que cette liste soit limitative.

Selon un mode préféré de réalisation, les compositions conformes à l'invention peuvent comporter en plus au moins un agent photoprotecteur organique et/ou au moins un agent photoprotecteur inorganique actif dans l'UVA et/ou l'UVB (absorbeurs), hydrosolubles ou liposolubles ou bien insolubles dans les solvants cosmétiques couramment utilisés.

Les agents photoprotecteurs organiques sont notamment choisis parmi les anthranilates ; les dérivés cinnamiques ; les dérivés de dibenzoylméthane ; les dérivés salicyliques, les dérivés du camphre ; les dérivés de triazine tels que ceux décrits dans les demandes de brevet US 4367390, EP863145, EP517104, EP570838, EP796851, EP775698, EP878469, EP933376, EP507691, EP507692, EP790243, EP944624 ; les dérivés de la benzophénone ; les dérivés de  $\beta,\beta$ -diphénylacrylate ; les dérivés de benzotriazole ; les dérivés de benzalmalonate ; les dérivés de benzimidazole ; les imidazolines ; les dérivés bis-benzoazole tels que décrits dans les brevets EP669323 et US 2,463,264 ; les dérivés de l'acide p-aminobenzoïque (PABA) ; les dérivés de méthylène bis-(hydroxyphényl benzotriazole) tels que décrits dans les demandes US5,237,071, US5,166,355, GB2303549, DE 197 26 184 et EP893119 ; les polymères filtres et silicones filtres tels que ceux décrits notamment dans la demande WO-93/04665 ; les dimères dérivés d' $\alpha$ -alkylstyrène tels que ceux décrits dans la demande de brevet DE19855649 ; les 4,4-diarylbutadiènes tels que décrits dans les demandes EP0967200, DE19746654, DE19755649, EP-A-1008586, EP1133980 et EP133981 et leurs mélanges.

Les agents photoprotecteurs organiques plus particulièrement préférés sont choisis parmi l'éthylhexyl salicylate, l'éthylhexyl methoxycinnamate, l'octocrylene, le phenylbenzimidazole sulfonic acid, la benzophenone-3, la benzophenone-4, la benzophenone-5, la 4-methylbenzylidene camphor, le terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, le disodium phenyl dibenzimidazole tetra-sulfonate, la 2,4,6-tris-(4'-amino benzalmalonate de diisobutyle)-s-triazine, l'anisotriazine, l'éthylhexyl triazone, la diethylhexyl butamido triazone, le méthylène bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphénol, le drometizole trisiloxane, et leurs mélanges.

Les agents photoprotecteurs inorganiques sont choisis parmi des pigments ou bien encore des nanopigments (taille moyenne des particules primaires: généralement entre 5 nm et 100 nm, de préférence entre 10 nm et 50 nm) d'oxydes métalliques enrobés ou non comme par exemple des nanopigments d'oxyde de titane (amorphe ou cristallisé sous forme rutilé et/ou anatase), de fer, de zinc, de zirconium ou de cérium qui sont tous des agents photoprotecteurs UV bien connus en soi. Des agents d'enrobage classiques sont par ailleurs l'alumine et/ou le stéarate d'aluminium. De tels nanopigments d'oxydes métalliques, enrobés ou non enrobés, sont en particulier décrits dans les demandes de brevets EP518772 et EP518773.

Les agents photoprotecteurs sont généralement présents dans les compositions selon l'invention dans des proportions allant de 0,1 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition, et de préférence allant de 0,2 à 15% en poids par rapport au poids total de la composition.

La composition selon l'invention peut être utilisée pour prévenir et/ou lutter contre les signes du vieillissement cutané et/ou les effets de la pollution.

La présente invention concerne toutefois plus particulièrement un procédé cosmétique de blanchiment et/ou d'éclaircissement de la peau humaine et/ou des poils et/ou des cheveux comprenant l'application sur la peau et/ou les poils et/ou les cheveux, d'une composition cosmétique telle que définie ci-dessus.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans en limiter la portée. Les composés sont, selon le cas, cités en noms chimiques ou en noms CTFA (International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook).

### EXEMPLES

30

**Exemple 1 : Préparation de niosomes à base de sel de calcium de l'acide pantéthéine sulfonique.**

On a préparé le mélange suivant :

35

Palmitate de sorbitane	6,75 %
Acylglutamate disodique	1,5 %

	Cholestérol		6,75 %
	Sel de calcium de l'acide pantéthéine sulfonique		1 %
	EDTA		1 %
	Conservateurs		1 %
5	Eau	qsp	100 %

Mode opératoire :

Après avoir porté l'eau, le calcium pantéthéine sulfonate et l'EDTA à 80°C sous agitation, on ajoute le tensioactif anionique (acylglutamate disodique) le tensioactif non ionique (palmitate de sorbitane) et le cholestérol. On laisse 1 heure à 80°C.

### Exemple 2 : Fluide huile-dans-eau :

On a préparé la composition suivante :

15	Phase A	Mélange d'arachidyl polyglucoside et d'alcools arachidique et béhénique (15/85)	1 %
		Acide stéarique	0,5 %
		Cyclohexasiloxane	4 %
20		Isoparaffine hydrogénée	3 %
		Parfum	0,1 %
	Phase B :	Eau	73%
		Glycérine	7 %
		Carbomer	0,3 %
25		Conservateurs	0,6 %
	Phase C :	Triéthanolamine	0,5 %
		Preparation de niosomes de l'exemple 1	11 %

Mode opératoire :

30 On chauffe les constituants de la phase A, puis on ajoute la phase B et on mélange les deux phases et on émulsionne à 70 °C . On abaisse ensuite la température jusqu'à 30°C. Puis on neutralise le mélange avec la triéthanolamine et on ajoute la préparation de niosomes.

35 Ce fluide peut être utilisé en applications bi-quotidiennes pour lutter contre les effets des radicaux libres et de la pollution.

**Exemple 3 : Crème de jour SPF 15**

	Phase A :	Acide stéarique	1,5 %
		Stéarate de glycéryle / Stéarate de PEG-100	2 %
5		Méthoxycinnamate d'éthylhexyle	6 %
		Diméthicone	4 %
		Cyclopentasiloxane	7 %
		Huile d'abricot	2 %
		Beurre de Karité	1 %
10		Parfum	0,3 %
	Phase B :	Eau	50,25 %
		Glycérine	4 %
		Chlophénésine	0,5 %
		Oxyde de Titane	2 %
15		Acide polyacrylamido méthyl propane sulfonique	1,3 %
	Phase C :	Microbilles de silice	1 %
	Phase D :	Préparation de niosomes selon l'exemple 1	15 %
		Eau	1,5 %
		Diazolidinyl urée	0,15 %
20		Glucoside d'ascorbyle	0,5 %

Mode opératoire :

- On chauffe la phase A à 80 °C et on vérifie la limpidité de la solution. On chauffe ensuite la phase B à 75°C et on l'ajoute à la phase A. On mélange et on émulsionne les deux phases.
- 25 Puis on laisse refroidir l'émulsion et on ajoute les phases C et D.

Cette crème peut être utilisée pour blanchir la peau du visage et des mains.

**Exemple 4 : Fluide de nuit**

30	Phase A :	Polysorbate 60	2 %
		Alcool cétylique	1 %
		Polyisobutène hydrogéné	3 %
		Cyclohexadiméthylsiloxane	7 %
35		Parfum	0,2 %
	Phase B :	Eau	58.4 %
		Glycérine	5 %

	Propylène glycol	2 %
	Conservateur	0,3 %
	Copolymère acide acrylique / méthacrylate de stéaryle (Pemulen TR1)	0,5 %
5	Phase C : Triéthanolamine	0,1 %
	Conservateurs	0,2 %
	Phase D : Tocophérol	0,3 %
	Phase E : Préparation de niosomes selon l'exemple 1	20 %

#### 10 Mode opératoire :

On chauffe les constituants de la phase A et de la phase B séparément. On mélange les deux phases et on émulsionne à 70 °C. On abaisse ensuite la température jusqu'à 30 °C. Puis on neutralise avec la TEA et on ajoute les phases D puis E.

15 Cette crème peut être appliquée sur le visage et les mains pour éclaircir les taches de sénescence.

#### **Exemple 5 : Mise en évidence de la stabilité du sel de calcium de l'acide pantéthéine sulfonique :**

20

On a évalué la stabilité de sel de calcium de l'acide D-pantéthéine S-sulfonique, dans la composition de l'Exemple 2 et dans une composition identique à celle de l'Exemple 2, excepté que l'acide pantéthéine sulfonique se trouvait sous forme libre et non inclus dans des vésicules (exemple comparatif).

25

Protocole :

30 Le calcium pantéthéine sulfonate est dosé par chromatographie liquide haute performance, sur une colonne MERCK Lichrospher 100 NH<sub>2</sub> (5 µm) d'une longueur de 250 mm et d'un diamètre de 4,6 mm. On utilise comme éluant de l'acétonitrile dans un tampon phosphate à pH 2,1. Le débit est réglé à 1 ml/mn. La quantité injectée est de 10 µl. L'extraction a lieu à 210 nm. Le temps de rétention est d'environ 8,5 mn..

Le composé utilisé comme étalon se trouve sous forme de matière première à 70% dans l'eau, fourni par la société SOGO PHARMACEUTICAL

35

Résultats :



Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

Composition	Taux théorique	Taux après 2 mois à 45°C
Exemple 2	0,11	0,104
Exemple comparatif	0,11	0,090

Ces résultats montrent que dans les compositions selon l'invention, le sel de calcium de l'acide pantéthéine sulfonique ne se dégrade pas, alors que dans la composition utilisée à titre d'exemple comparatif la dégradation observée est de l'ordre de 18 %.

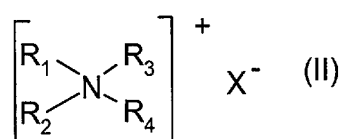
## REVENDICATIONS

1. Composition comprenant, dans une phase aqueuse externe, une dispersion de vésicules formées par des phases lamellaires lipidiques comprenant au moins un lipide amphiphile et encapsulant une phase aqueuse interne, et au moins un composé choisi parmi l'acide pantéthéine sulfonique et un de ses sels, contenu dans la phase aqueuse interne.  
5
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel d'acide pantéthéine sulfonique est un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux.  
10
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que le sel d'acide pantéthéine sulfonique est le sel de calcium de l'acide pantéthéine sulfonique.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que les phases lamellaires comprennent au moins un lipide amphiphile non ionique choisi parmi les mélanges d'alkyl- ou polyalkylesters de polyol, éventuellement oxyalkylénés, et les alkyl- ou polyalkyléthers de polyol, éventuellement oxyalkylénés, ayant un point de fusion d'au moins 40°C.  
15
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit lipide amphiphile non ionique est un mélange d'esters de polyol et d'au moins un acide à chaîne hydrocarbonée saturée comprenant au moins 14 atomes de carbone.  
20
6. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit lipide amphiphile non ionique est un éther de polyol et d'au moins un alcool à chaîne hydrocarbonée saturée comprenant au moins 14 atomes de carbone.  
25
7. Composition selon l'une des revendications 4 à 6, caractérisée en ce que ledit lipide amphiphile non ionique est constitué par un mélange d'esters d'au moins un polyol choisi dans le groupe formé par le polyéthylèneglycol comportant de 1 à 60 unités oxyde d'éthylène, le sorbitane, le sorbitane portant 2 à 60 unités oxyde d'éthylène, le glycérol portant 2 à 30 unités oxyde d'éthylène, les polyglycérols comportant 2 à 15 unités de glycérol, les sucroses, les glucoses portant 2 à 30 unités d'oxyde d'éthylène, et d'au moins un acide gras comportant une chaîne hydrocarbonée en C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub>, saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée.  
30  
35

8. Composition selon l'une des revendications 4 à 7, caractérisée en ce que les phases lamellaires comprennent en outre un lipide amphiphile ionique.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que le lipide amphiphile ionique est choisi dans le groupe formé par les sels alcalins du dicétyl et du dimyristylphosphate ; les sels alcalins du cholestérol sulfate ; les sels alcalins du cholestérol phosphate ; les acylglutamates mono- et disodiques ; le sel de sodium de l'acide phosphatidique ; les phospholipides ; et les dérivés alkylsulfoniques, les sels d'ammonium représentés par la formule (II) suivante :

10

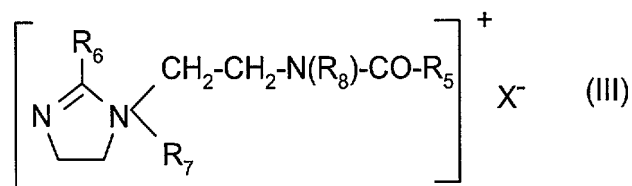


15

dans laquelle les radicaux R1 à R4, qui peuvent être identiques ou différents, représentent un radical aliphatique, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 30 atomes de carbone, ou un radical aromatique tel que aryle ou alkylaryle ; X est un anion choisi dans le groupe des halogénures, phosphates, acétates, lactates, alkyl(C2-C6)sulfates, alkyl-ou-alkylarylsulfonates,

les sels d'ammonium quaternaire de l'imidazolium, par exemple représentés par la formule (III) suivante :

20

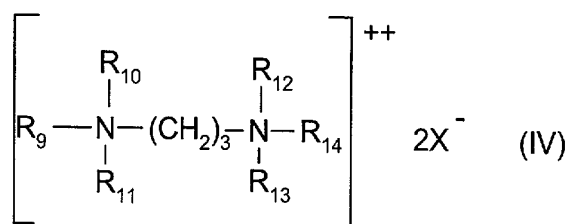


25

dans laquelle R5 représente un radical alkényle ou alkyle comportant de 8 à 30 atomes de carbone, R6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical alkényle ou alkyle comportant de 8 à 30 atomes de carbone ; R7 représente un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ; R8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ; X est un anion choisi dans le groupe des halogénures, phosphates, acétates, lactates, alkylsulfates, alkyl-ou-alkylarylsulfonates, et

30

les sels de diammonium quaternaire représenté par la formule (IV) suivante :



5 dans laquelle R6 désigne un radical aliphatique comportant environ de 16 à 30 atomes de carbone ; R7, R8, R9, R10, et R11, identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène ou un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ; et X est un anion choisi dans le groupe des halogénures, acétates, phosphates, nitrates et méthylsulfates.

10 **10.** Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 9, caractérisée en ce que lesdites phases lamellaires contiennent au moins un additif choisi parmi les stérols, les alcools et diols à chaîne grasse, les amines à chaîne grasse et leurs dérivés ammonium quaternaire.

15 **11.** Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que ledit additif est le cholestérol.

20 **12.** Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce que lesdites phases lamellaires comprennent de 35 à 90% en poids de lipide amphiphile non ionique, de 0 à 20% en poids de lipide amphiphile ionique, et de 5 à 50% en poids de cholestérol, par rapport au poids total des lipides constitutifs de la phase lamellaire.

25 **13.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que les lipides constitutifs des vésicules représentent de 0,05 à 5%, et de préférence de 0,1 à 2 %, du poids total de la composition.

**14.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'acide pantéthéine sulfonique ou ses sels représente de 0,0001 à 10 %, et de préférence de 0,001 % à 5 % du poids total de la composition.

30 **15.** Composition selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que l'acide pantéthéine sulfonique ou ses sels sont présents dans les vésicules en une quantité allant

de 1 à 20 %, et plus préférentiellement de 5 à 15 % en poids par rapport au poids total des lipides constituant les vésicules.

5 **16.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre une phase huileuse dispersée dans la phase aqueuse externe et/ou dans laquelle ladite phase aqueuse externe est dispersée.

10 **17.** Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un autre actif hydrosoluble, amphiphile ou liposoluble.

**18.** Composition selon l'une des revendications 1 à 17, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins au moins un agent desquamant, et/ou au moins un autre actif dépigmentant ou antipigmentant.

15 **19.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle comprend en plus au moins un agent photoprotecteur organique et/ou au moins un agent photoprotecteur inorganique actif dans l'UVA et/ou l'UVB.

20 **20.** Procédé cosmétique de blanchiment et/ou d'éclaircissement de la peau humaine et/ou des poils et/ou des cheveux comprenant l'application sur la peau et/ou les poils et/ou les cheveux, d'une composition cosmétique selon l'une des revendications 1 à 19.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 648590  
FR 0451015

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		
A,D	EP 1 293 193 A (OREAL) 19 mars 2003 (2003-03-19) * le document en entier * -----	1-20	A61K7/48 A61K7/40 A61K7/135
A	US 5 545 407 A (HALL BONNIE J ET AL) 13 août 1996 (1996-08-13) * le document en entier * -----	1-20	
A,D	EP 0 582 503 A (OREAL) 9 février 1994 (1994-02-09) * le document en entier * -----	1-20	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		13 décembre 2004	Fischer, J.P.
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			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0451015 FA 648590**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 13-12-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1293193 A	19-03-2003	FR 2829696 A1	21-03-2003
		CN 1404828 A	26-03-2003
		EP 1293193 A1	19-03-2003
		JP 2003113071 A	18-04-2003
		US 2003069191 A1	10-04-2003
-----			
US 5545407 A	13-08-1996	US 5445823 A	29-08-1995
		US 5932228 A	03-08-1999
		AT 214933 T	15-04-2002
		AU 3142195 A	15-05-1996
		CA 2202774 A1	02-05-1996
		CN 1163570 A ,B	29-10-1997
		DE 69526103 D1	02-05-2002
		DE 69526103 T2	07-11-2002
		EP 0787005 A2	06-08-1997
		ES 2174953 T3	16-11-2002
		WO 9612498 A2	02-05-1996
-----			
EP 0582503 A	09-02-1994	FR 2694893 A1	25-02-1994
		FR 2694884 A1	25-02-1994
		AT 145544 T	15-12-1996
		AU 4434193 A	10-02-1994
		CA 2101760 A1	04-02-1994
		DE 69306190 D1	09-01-1997
		DE 69306190 T2	03-04-1997
		DK 582503 T3	24-02-1997
		EP 0582503 A1	09-02-1994
		ES 2095015 T3	01-02-1997
		GR 3022513 T3	31-05-1997
		JP 2772751 B2	09-07-1998
		JP 6184002 A	05-07-1994
		US 5741518 A	21-04-1998
US 5866158 A	02-02-1999		
ZA 9305568 A	01-03-1994		
-----			