

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 10.02.00.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 17.08.01 Bulletin 01/33.

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) : PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE Société anonyme — FR.

72 Inventeur(s) : FABRE PIERRE, COUSSE HENRI et MOUZIN GILBERT.

73 Titulaire(s) :

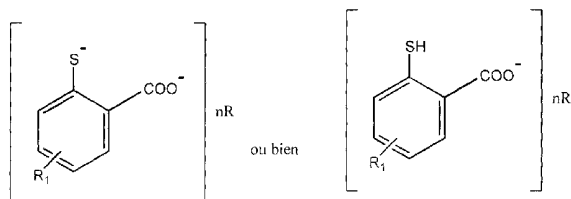
74 Mandataire(s) : REGIMBEAU.

54 COMPOSITIONS COSMETIQUES A BASE DE DERIVES THIOSALICYLIQUES ET NOUVEAUX DERIVES THIOSALICYLIQUES DE TYPE QUINOLYLIQUE.

57 L'invention concerne des compositions cosmétiques, en particulier destinées à la prévention et au traitement du vieillissement cutané, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association d'un premier principe actif dérivé thiosalicylique de formules générales:

pour assurer la neutralité électrique des dérivés de formules (I) et (I')

avec au moins un deuxième principe actif choisi parmi notamment l'acide L-ascorbique et ses dérivés.



dans lesquelles:

R représente un cation métallique, en particulier, le zinc, le magnésium et le cuivre, ou le reste d'une base organique quinolylique;

R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou alcoxy, tous deux en C₁ à C₄, et;

n représente un nombre entier ou fractionnaire choisi



dans lesquelles :

R représente un cation métallique, en particulier, le zinc, le magnésium et le cuivre, ou le reste d'une base organique quinolynique ;

5 R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou alcoxy, tous deux en C₁ à C₄, et ;

n représente un nombre entier ou fractionnaire choisi pour assurer la neutralité électrique des dérivés de formules (I) et (I') ;

10 avec au moins un deuxième principe actif choisi parmi :

- l'acide L-ascorbique et ses dérivés ;

- les acides aminés soufrés tels que la cystéine, la méthionime et leurs dérivés N-acétylés ;

- l'acide thiazolidine carboxylique ;

15 - les dérivés organiques du silicium, en particulier le silistrène, ses homologues, et le silanol ;

- les polyphénols végétaux ;

- les agents antiradicalaires ;

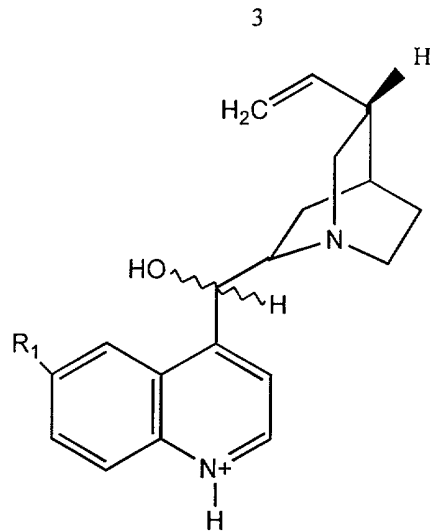
- les agents antioxydants phénoliques, en particulier le

20 parahydroxybenzoate de méthyle ou d'éthyle, et ;

- les tocophérols.

En particulier, dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition cosmétique contient le thiosalicylate de zinc associé à au moins un deuxième principe
25 actif choisi dans la liste des composés rappelés ci-dessus.

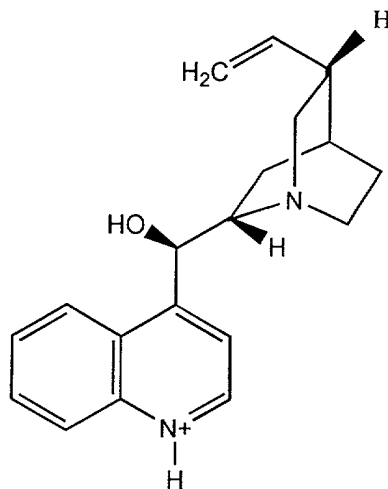
La présente invention vise en particulier des compositions cosmétiques du type précité dans lesquelles le dérivé thiosalicylique répond à l'une des formules (I) ou (I') dans
30 lesquelles R représente le reste d'une base organique de formule :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou alcoxy tous deux en C_1 à C_4 .

Dans la mesure où ces dérivés thiosalicyliques de formule
 5 (I) ou (I') particuliers sont nouveaux, ils seront revendiqués ou protégés en tant que tels dans le cadre de la présente demande de brevet.

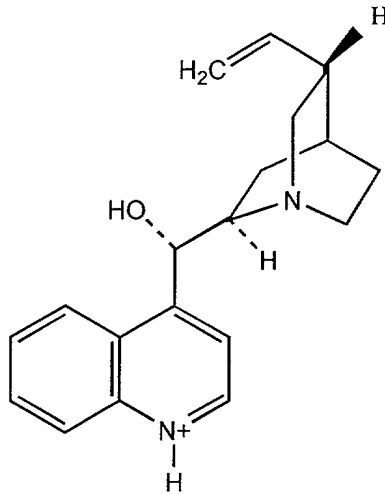
La présente invention vise en particulier des compositions cosmétiques du type précité dans lesquelles le dérivé
 10 thiosalicylique répond à l'une des formules (I) ou (I') dans lesquelles R représente le reste cinchonidine de formule :



Dans la mesure où ces dérivés thiosalicyliques de formule
 (I) ou (I') particuliers sont nouveaux, ils seront revendiqués

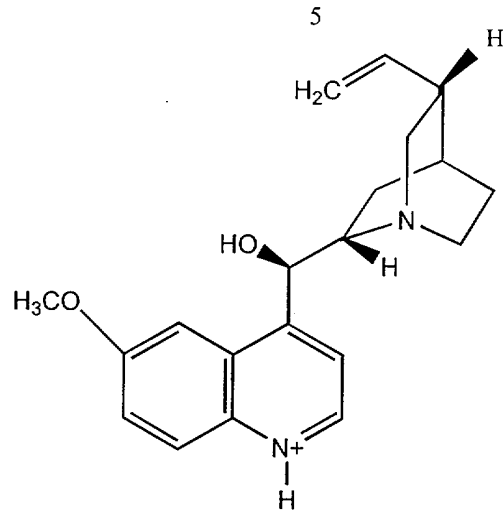
ou protégés en tant que tels dans le cadre de la présente demande de brevet.

La présente invention vise en particulier des compositions cosmétiques du type précité dans lesquelles le dérivé thiosalicylique répond à l'une des formules (I) ou (I') dans lesquelles R représente le reste cinchonine de formule :



Dans la mesure où ces dérivés thiosalicyliques de formule (I) ou (I') particuliers sont nouveaux, ils seront revendiqués ou protégés en tant que tels dans le cadre de la présente demande de brevet.

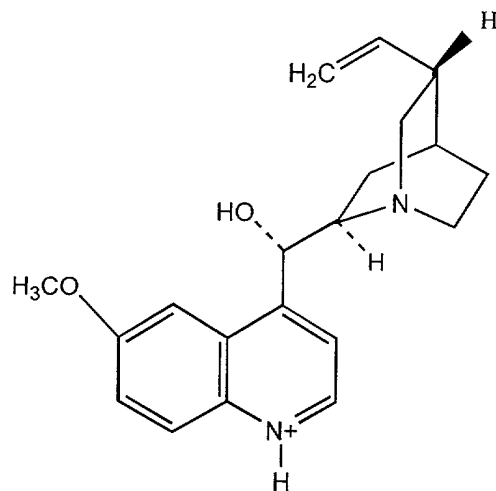
La présente invention vise en particulier des compositions cosmétiques du type précité dans lesquelles le dérivé thiosalicylique répond à l'une des formules (I) ou (I') dans lesquelles R représente le reste quinine de formule :



Dans la mesure où ces dérivés thiosalicyliques de formule (I) ou (I') particuliers sont nouveaux, ils seront revendiqués ou protégés en tant que tels dans le cadre de la présente
5 demande de brevet.

La présente invention vise en particulier des compositions cosmétiques du type précité dans lesquelles le dérivé thiosalicylique répond à l'une des formules (I) ou (I') dans lesquelles R représente le reste quinidine de formule :

10



Dans la mesure où ces dérivés thiosalicyliques de formule (I) ou (I') particuliers sont nouveaux, ils seront revendiqués ou protégés en tant que tels dans le cadre de la présente
15 demande de brevet.

La présente invention sera mieux comprise à la lecture de la description détaillée qui va suivre, notamment en référence à divers exemples non limitatifs de formulation, mentionnés à simple titre d'illustration non limitative.

5	<u>Exemple 1 :</u>	
	Thiosalicylate de zinc	2%
	Vitamine C	2%
	Excipients qsp	100 g
10	<u>Exemple 2 :</u>	
	Thiosalicylate de Quinine	2%
	Silistrène	1%
	Vitamine C	1%
15	<u>Exemple 3 :</u>	
	Thiosalicylate de Quinidine	1%
	Tocopherols	1%
	N acetyl cysteine	1%
20	<u>Exemple 4 :</u>	
	Thiosalicylate de zinc	0,5 %
	Polyphénol végétal extrait de margines d'olives	1%
	Méthionine	1%
25	<u>Exemple 5 :</u>	
	Acide thiosalicyclique	3%
	Sulfate de zinc	1%
	N-acétylcystéine	1%
30	Tampon guanidine	pH 7

Exemple 6 :

Acide thiosalicylique	2%
Acide thiazolidine carboxylique	1%
BHT (diterbutyl hydroxytoluène)	0,5 %

5

Dans la mesure où les dérivés thiosalicyliques de formules (I) et (I') sont nouveaux, ils peuvent être préparés de réactifs de départ, de préférence pris en proportion équimolaire, constitués par de l'acide thiosalicylique d'une part, et d'une
10 base organique de type quinolylique appropriée correspondant aux significations des radicaux R précités, notamment la cinchonidine, la cinchonine, la quinidine, et la quinine.

Les réactifs de départ sont par exemple agités dans 250 ml d'eau jusqu'à dilution complète. Après filtration, le pH doit
15 être voisin de la neutralité. La solution ainsi obtenue est alors filtrée et évaporée sous vide jusqu'à siccité ; le résidu peut être avantageusement recristallisé dans l'acétone.

Le résidu est par exemple repris dans 4 fois son poids d'acétone, les cristaux ainsi obtenus sont essorés, lavés à
20 l'acétone et séchés sous vide en présence de P_2O_5 .

L'éthanol peut aussi être utilisé comme solvant de cristallisation.

On peut ainsi obtenir les différents thiosalicylates suivants :

25 Le thiosalicylate de Quinine

Formule générale : $C_{27}H_{30}N_2O_4S$

Masse : 478

Spectre infra rouge conforme avec les bandes de salifications

30 = 3240 cm^{-1}

= 2550 cm^{-1}

Microanalyse conforme à la formule générale pour CHNS

%C = 68 (théorie 67,7)

%N = 5,6 (théorie 5,8).

5 Avec la quinidine (isomère de la quinine), les formules et les caractéristiques sont similaires.

Les formulations suivantes ont été plus particulièrement testées pour déterminer le pouvoir antioxydant.

10

FORMULE I

Thiosalisylate de quinine	2% poids
BHT	0,2 % poids
Propylène glycol	2%
Acide oléique	1%
15 Excipients pour crème qsp	100 g

FORMULE II

Thiosalicylate de zinc	2%
Vitamine C	2%
20 Huile de colza hydrolysée qsp	100 g

FORMULE III

Thiosalicylate de zinc	2%
Margine d'olive extrait sec titré	
25 en polyphénols	2%
Phospholipides de soja	1%
Excipients qsp	100 g

Ces trois préparations ont été testées pour leur pouvoir antioxydant avec les techniques habituelles selon le protocole suivant :

Pouvoir antioxydant

Cette propriété est importante pour l'étude d'un agent anti-vieillesse car il a été démontré que l'une des causes

d'apparition de rides et ridules provient de phénomènes d'oxydation qui peuvent être diminués en présence d'agents antioxydants.

La mesure du pouvoir antioxydant est effectuée selon la
5 méthode décrite par CARNAT et POURRAT (Ann. Pharm. Fr. 1979, 37,
n° 3-4, p. 119-124) en remplaçant l'huile de lin par de l'acide
linoléique.

L'oxydation de l'acide linoléique est suivie chaque jour
par une mesure de l'indice de peroxydes Ip.

10

Indices de peroxydes

Dans un flacon contenant l'acide linoléique, on ajoute
15 ml de CHCl_3 , 20 ml d'acide acétique RP puis 1 ml de solution
aqueuse saturée de KI. On agite 1 min et on laisse reposer le
15 flacon 5 min à l'obscurité. Après avoir ajouté 100 ml d'eau, on
dose l'iode libéré par du thiosulfate de sodium 0,01 N.

$$I_p = (v - v_0) \times 5$$

20

v = volume de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ versé dans le dosage

v_0 = volume de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ versé dans l'essai à blanc

I_p est exprimé en mmoles d'oxygène/kg d'acides gras.

Remarques

25

V_0 doit être voisin de 0 car un I_p élevé révèle une
oxydation du KI par l'oxygène de l'air ou dissous dans les
réactifs. Pour éviter cela, les réactifs et le solvant devront
être débarrassés de l'oxygène dissous par un barbotage de gaz
interne, ceci afin d'obtenir des résultats comparables.

30

Les trois formules étudiées sont mises en suspension dans
l'acide linoléique et les mélanges ainsi obtenus sont stockés à
l'étuve (60°).

Tous les jours, un I_p est effectué sur les produits
suivants :

Formule I

Formule II

Formule III

Thiosalicylate de zinc

5 Vitamine C

BHT

Les mesures ont été effectuées avec 100 g d'acide linoléique, l'indice de peroxyde à 2 jours pour cette solution témoin est de 200.

10 Les préparations sont utilisées à raison de 10 g dans 100 g d'acide linoléique, les indices peroxyde sont très fortement diminués à 2 jours :

	Avec formule I	Indice peroxyde =	117
15	Avec formule II	Indice peroxyde =	50
	Avec formule III	Indice peroxyde =	98
	Thiosalicylate de zinc	Indice peroxyde =	170

(0,2 g soit quantité présente dans 10 g préparations I, II, III).

20 Vitamine C à 0,2 g (correspond au poids de vitamine C dans 10 g de formule I).

BHT (0,02 g, équivaut à la quantité présente dans 10 g de formule II) = 160

25 Les formulations sont plus actives que les composants à doses équivalentes d'où une potentialisation de cet effet physico-chimique.

Ces formules sont testées pour leur tolérance sur des cultures de cellules in vitro, aucun effet cytotoxique n'ayant
30 été constaté, les formules II et III ont été testées chez l'homme à dose croissante sans pouvoir faire apparaître d'effet irritant jusqu'à 3 g de crème par application tous les jours pendant 15 jours sur 10 cm², l'application est effectuée sur l'avant-bras avec massage pendant 10 min, après 1 heure, la

quantité non absorbée est éliminée par nettoyage à sec avec un mouchoir papier (type Kleenex®).

La formule II bien tolérée a été utilisée pendant 3 mois à raison de 1g/jour sur des femmes présentant une peau photosenescente, 2 groupes de 40 volontaires d'âge moyen 47 ans ont été sélectionnés. Le groupe I reçoit l'excipient, le groupe II la formulation II contenant (thiosalicylate de zinc + vitamine C). Les critères de non inclusion sont les traitements par rétinoïdes dans les deux mois précédent l'étude.

Les crèmes sont appliquées chaque soir pendant 3 mois sur le visage et plus particulièrement au contour des yeux.

L'évaluation des paramètres caractéristiques du photovieillissement (teint jaunâtre, erythrose, rides fines, rides profondes, rugosité cutanée) est effectuée à To et à 3 mois par le dermatologue, investigateur ayant suivi l'étude.

Il est demandé aux volontaires de donner leurs impressions concernant la tolérance, les effets cutanés perçus et les qualités dermocosmétiques. Le relief cutané est évalué à partir d'epreuves effectuées au niveau de la patte d'oie avec des polymères siliconés à To et à T3 mois.

La vidéo microscopie est réalisée sur le même site avec repérage au moyen d'un masque transparent et flexible. Le vidéo microscope est une caméra couleur équipée d'un objectif (X 50).

Le taux de rides fines sévères observé à To est de $13 \pm 1\%$ dans les 2 groupes.

Après 90 jours, il est de 10 % dans le groupe placebo et de 5% dans le groupe traité.

Le taux de rides fines modérées est de 64 % à To avec des variations intergroupes inférieures à 5%.

Après traitement dans le groupe placebo, le taux est de 60 ± 5 et de 39 ± 4 pour le groupe traité.

Ces résultats sont supérieurs à ceux habituellement obtenus et ils confirment les appréciations positives manifestées par les volontaires ; quelques cas de picotements au cours des

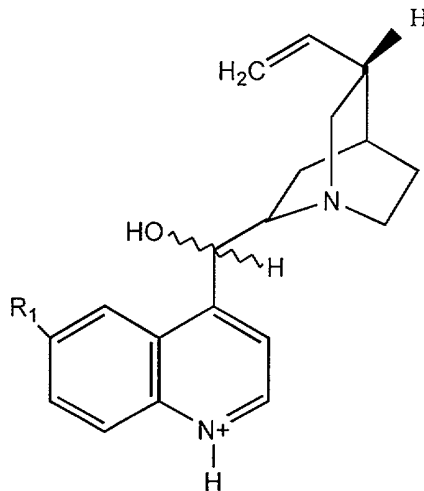
premiers jours de traitement mais aucun n'ayant entraîné d'arrêt de traitement (ces observations sont dues à l'effet kératolitique).

En outre, globalement, les volontaires ayant utilisé la
5 formule active signalent un effet lissant.

- les dérivés organiques du silicium, en particulier le silistrène, ses homologues, et le silanol ;
- les polyphénols végétaux ;
- les agents antiradicalaires ;
- 5 - les agents antioxydants phénoliques, en particulier le parahydroxybenzoate de méthyle ou d'éthyle, et ;
- les tocophérols.

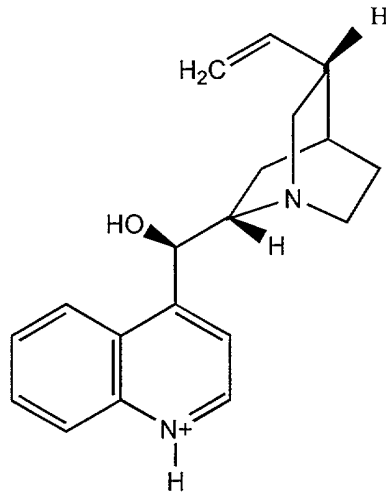
2. Composition cosmétique selon la revendication 1,
10 caractérisée en ce que le dérivé thiosalicylique est constitué par le thiosalicylate de zinc.

3. Composition cosmétique selon la revendication 1,
caractérisée en ce que le dérivé thiosalicylique répond à une
15 formule générale (I) ou (I') dans laquelle R représente le reste d'une base organique de formule :

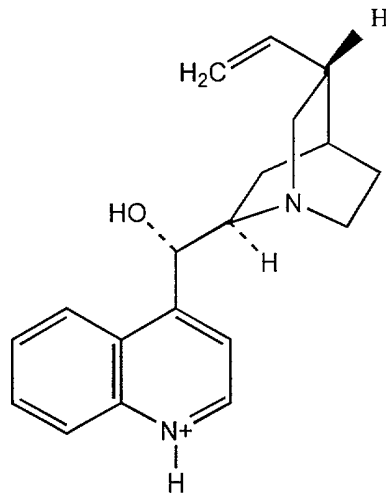


dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou alcoxy tous deux en C₁ à C₄.

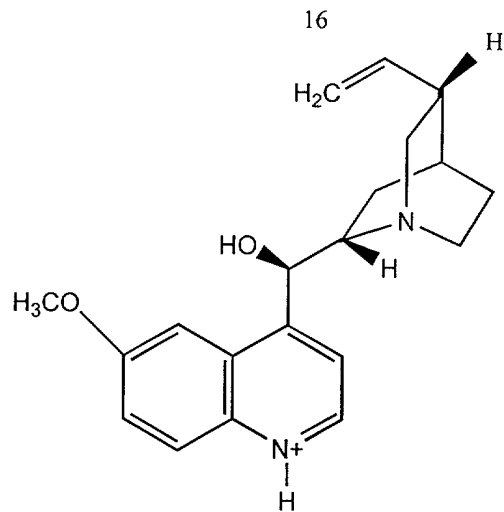
20 4. Composition cosmétique selon la revendication 3, caractérisée en ce que le dérivé thiosalicylique répond à une formule générale (I) ou (I') dans laquelle R représente le reste cinchonidine de formule :



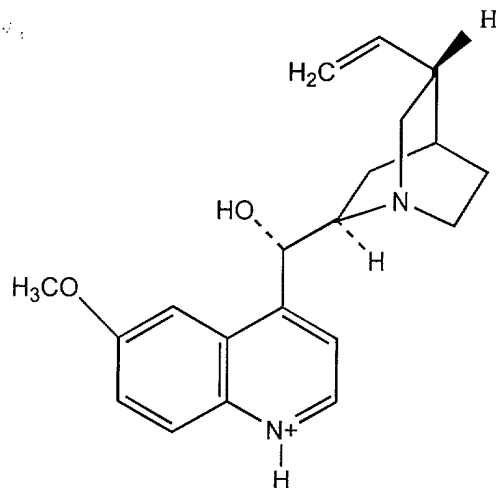
5. Composition cosmétique selon la revendication 3, caractérisée en ce que le dérivé thiosalicylique répond à une formule générale (I) ou (I') dans laquelle R représente le reste cinchonine de formule :



6. Composition cosmétique selon la revendication 3, caractérisée en ce que le dérivé thiosalicylique répond à une formule générale (I) ou (I') dans laquelle R représente le reste quinidine de formule :



7. Composition cosmétique selon la revendication 3, caractérisée en ce que le dérivé thiosalicylique répond à une formule générale (I) ou (I') dans laquelle R' représente le reste quinididine de formule :



8. A titre de composés nouveaux, les composés de formule (I) et (I') dans lesquels le radical R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou alcoxy, tous deux en C₁ à C₄, et le radical R est tel que défini à l'une des revendications 3 à 7.

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	DATABASE WPI Section Ch, Week 198011 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 1980-19259C XP002151504 & JP 55 015429 A (SUN STAR HAMIGAKI K), 2 février 1980 (1980-02-02) * abrégé *	1	
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198134 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1981-60481D XP002151505 & BE 888 335 A (HERMANS P), 31 juillet 1981 (1981-07-31) * abrégé *	8	
A	DE 532 536 C (DR. R. & DR. O. WEIL) 12 octobre 1930 (1930-10-12) * revendication 1 *	8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		30 octobre 2000	Voyiazoglou, D
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
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		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	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)