

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 903 012**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **06 05903**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 8/81** (2006.01), A 61 Q 19/08, 17/00

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 29.06.06.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 04.01.08 Bulletin 08/01.

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) : *ARKEMA FRANCE Société anonyme*
— FR.

⑦2 Inventeur(s) : COUTURIER JEAN LUC et GRIMALDI SANDRA.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤4 UTILISATION D'UN POLYNITROXYDE POUR LUTTER CONTRE LES DESORDRES CUTANE LIES AUX RADICAUX LIBRES.

⑤7 La présente invention concerne l'utilisation cosmétique, pour prévenir et/ou traiter au moins un désordre cutané au moins partiellement induit par des radicaux libres, d'au moins un polymère renfermant au moins un monomère portant un radical 2,2,6,6-tétraméthyl pipéridine-1-N-oxyle (TEMPO).

Elle porte également sur l'utilisation de ce polymère pour la préparation d'une composition dermatologique, et sur une composition renfermant ce polymère en association avec un agent photo-protecteur.

FR 2 903 012 - A1



**Utilisation d'un polynitroxyde pour lutter contre les
désordres cutanés liés aux radicaux libres**

La présente invention concerne l'utilisation
5 cosmétique, pour prévenir et/ou traiter au moins un
désordre cutané au moins partiellement induit par des
radicaux libres, d'au moins un polymère renfermant au moins
un monomère portant un radical 2,2,6,6-tétraméthyl
pipéridine-1-N-oxyle (TEMPO).

10

Elle porte également sur l'utilisation de ce polymère
pour la préparation d'une composition dermatologique, et
sur une composition renfermant ce polymère en association
avec un agent photo-protecteur.

15

Au cours du temps, il apparaît différents signes sur
la peau, très caractéristiques du vieillissement, se
traduisant notamment par une modification de la structure
et des fonctions cutanées.

20

Ce vieillissement, de nature physiologique, peut-être
accéléré par des facteurs environnementaux tels qu'une
exposition répétée de la peau à la lumière solaire, et
notamment aux rayonnements ultraviolets A, à la pollution,
25 en particulier aux particules de diesel ou à la fumée de
cigarette. L'action de l'environnement sur les constituants
de la peau (fibres, cellules, enzymes) et sur le sébum
sécrété par la peau entraîne en particulier la formation de
radicaux libres oxygénés. Or, ces radicaux provoquent des
30 dégâts oxydatifs importants, notamment dans les membranes
cellulaires (perméabilité des membranes), les noyaux des
cellules (destruction de l'ADN), et les tissus, en
particulier le tissu conjonctif (dégradation des fibres

d'élastine et de collagène). Ces dégâts conduisent notamment à une perte de fermeté et d'élasticité de la peau.

- 5 Il a en outre été suggéré que les radicaux libres pouvaient intervenir dans le processus de fabrication de la mélanine conduisant à la pigmentation de la peau.

Le mécanisme de formation de la mélanine est
10 particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes : Tyrosine ---> Dopa ---> Dopaquinone ---> Dopachrome ---> Mélanine.

- 15 La tyrosinase (monophénol dihydroxyl phénylalanine : oxygen oxydo-reductase EC 1.14.18.1) est l'enzyme essentielle intervenant dans cette suite de réactions. Elle catalyse notamment la réaction de transformation de la tyrosine en Dopa (dihydroxyphénylalanine) grâce à son
20 activité hydroxylase. Or, certains auteurs pensent que l'étape d'hydroxylation de la tyrosine en Dopa pourrait être initiée par des radicaux libres (C. Montastier et al., Méthodes d'objectivation des effets des agents dépigmentants chez l'homme, J. Med. Esth. et Chir. Derm.,
25 Vol. XXII, 86, Juin 1995, pp. 93-103).

Les radicaux libres formés sous l'effet de facteurs environnementaux pourraient donc entraîner une augmentation de la formation de la mélanine, et provoquer ou accentuer
30 ainsi certaines hyperpigmentations indésirables telles que les mélasmas idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou d'une contraception oestro-progestative ou encore les hyperpigmentations

localisées, telles que les taches pigmentaires séniles dites lentigo actiniques.

Par ailleurs, il est connu que des radicaux libres sont également générés dans certaines pathologies où ils jouent le rôle de médiateurs de l'inflammation, et en particulier, dans le cas de l'acné, par les neutrophiles, ces radicaux libres intervenant dans le processus inflammatoire conduisant à la formation des boutons.

10

La production de tous ces radicaux libres peut être augmentée dans diverses situations et en particulier chez les sujets fumeurs ou consommateurs d'alcool, ou par suite de la prise de certains médicaments.

15

On comprend donc que les radicaux libres générés soit par des facteurs environnementaux, soit par voie endogène, notamment lors des processus inflammatoires, sont responsables de divers troubles esthétiques, d'une part, et pathologiques, d'autre part.

Il est donc nécessaire de protéger le corps et en particulier la peau contre ces radicaux libres.

Cette fonction protectrice est normalement assurée par des enzymes présentes dans le tissu cutané. Toutefois, dans certaines circonstances, l'activité de ces enzymes n'est pas suffisante pour bloquer totalement l'action destructrice des radicaux libres.

30

Il a donc été proposé d'utiliser différents produits naturels ou synthétiques comme actifs cosmétiques

permettant de lutter contre les dommages provoqués par les radicaux libres. Parmi ceux-ci, on peut notamment citer :

- les composés piègeurs de radicaux libres tels que la
5 vitamine C, la vitamine E et leurs dérivés, ainsi que les caroténoïdes ; et

- les composés stimulant les enzymes bloquant les radicaux libres, tels que les composés riches en phosphore et les oligo-éléments.

10

Il a en outre été proposé dans la demande EP-0 665 003 d'utiliser l'effet anti-radicalaire de certains nitroxydes, tels que le tétraméthyl pipéridine oxyde (TPO ou TEMPO), encapsulés dans une dispersion de sphérules, pour lutter
15 contre les signes du vieillissement, l'acné et les dommages dus aux UV. D'autres nitroxydes, de structure aromatique, ont également été décrits dans la demande US 2003/0224026.

Ces nitroxydes de l'art antérieur présentent
20 plusieurs inconvénients. En premier lieu, leur petite taille les rend plus aptes à pénétrer dans la peau que des composés présentant un encombrement stérique supérieur. Il s'ensuit qu'ils peuvent engendrer des réactions indésirables au sein de l'épiderme voire du derme,
25 éventuellement susceptibles d'endommager les tissus.

En outre, les composés décrits dans la demande US 2003/0224026 sont difficiles à synthétiser, puisque leur procédé de préparation, tel que décrit dans *Tetrahedron*,
30 31 :1745 (1975), met en œuvre de nombreuses étapes.

La Demanderesse a maintenant découvert, de façon surprenante, que certains polymères à fonction nitroxyl

présentaient des propriétés anti-radicalaires permettant d'envisager leur application topique sur la peau ou les lèvres, aussi bien à des fins cosmétiques qu'à des fins thérapeutiques.

5

Ces polymères sont particulièrement utiles comme agents anti-radicalaires dans des produits solaires, dans la mesure où ils forment à la surface de la peau une protection contre les radicaux libres complémentaire à l'effet des filtres UV. En outre, leur absence de réactivité avec les composés autres que les radicaux libres assure la stabilité chimique des compositions, notamment cosmétiques, les contenant.

15 Certains de ces polymères sont déjà connus comme catalyseurs d'oxydation sélective des alcools primaires et secondaires, aliphatiques et benzyliques, en aldéhydes et cétones (Dijksman A. et al, *Chem. Commun.* 2000, 271-272). Toutefois, il n'a encore jamais été suggéré de les utiliser
20 comme piègeurs de radicaux libres dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques pour application topique sur la peau ou les lèvres.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation
25 cosmétique, pour prévenir et/ou traiter au moins un désordre cutané au moins partiellement induit par des radicaux libres, d'au moins un polymère renfermant au moins un monomère portant une fonction 2,2,6,6-tétraméthyl
pipéridine-1-N-oxyle (TEMPO).

30

Les radicaux libres à l'origine des désordres précités peuvent être générés par les UV et/ou la pollution atmosphérique. Ces désordres comprennent notamment les

signes de vieillissement cutané, en particulier la formation de rides et/ou ridules et la perte de fermeté et/ou d'élasticité de la peau, ainsi que les hyperpigmentations cutanées telles que les lentigos actiniques (ou « taches séniles ») ou le chloasma (« masque de grossesse »).

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un polymère renfermant au moins un monomère portant un radical tétraméthyl pipéridine N-oxyle (TEMPO) pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à être appliquée topiquement sur la peau ou les lèvres pour prévenir et/ou traiter au moins un trouble lié aux radicaux libres.

15

Il est entendu que, dans cette description, le terme « topique » doit être compris comme signifiant « susceptible d'exercer ses effets sur son site d'application », par opposition notamment à « systémique ».

20

Le trouble visé peut être un trouble cutané à composante inflammatoire, en particulier choisi parmi l'acné et l'érythème solaire.

25

Elle a en outre pour objet un procédé cosmétique destiné à prévenir et/ou traiter au moins un désordre cutané au moins partiellement induit par des radicaux libres, comprenant l'application topique sur la peau ou les lèvres d'une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un polymère renfermant au moins un monomère portant une fonction tétraméthyl pipéridine N-oxyle (TEMPO).

30

Le polymère mis en œuvre selon l'invention est susceptible d'être obtenu à partir de la polyamine secondaire correspondante, qui est généralement une polyamine de type HALS (Hindered-Amine Light Stabilizer, ou
5 stabilisant à la lumière à fonction amine stériquement encombrée), selon un procédé comprenant par exemple les étapes suivantes :

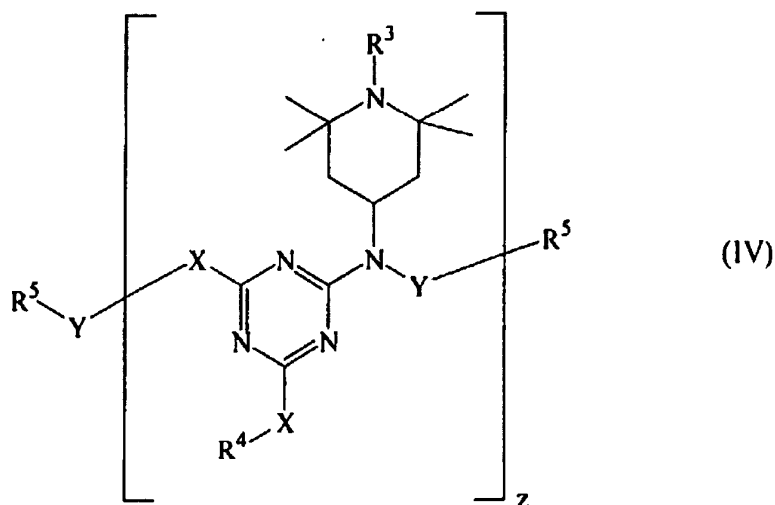
- 10 - la solubilisation de la polyamine secondaire avec un solvant organique non miscible à l'eau, tel que le dichlorométhane,
- l'ajout d'eau pour obtenir un milieu biphasique,
- l'ajout au milieu biphasique, sous forte agitation : (a) d'un peracide aliphatique, par exemple de
15 peracide acétique, selon un rapport molaire peracide/amine secondaire allant de préférence de 1.5 à 2.5 et (b) d'une quantité suffisante d'une solution aqueuse basique, telle qu'une solution de carbonate de potassium, pour obtenir un
20 pH de la phase aqueuse du milieu biphasique allant de 4 à 12, la température de cette étape étant de préférence comprise entre -10°C et +40°C,
- la récupération de la phase organique, avantageusement par décantation, et
- l'élimination du solvant organique, par exemple
25 par évaporation sous pression réduite.

En variante, le polymère selon l'invention peut être préparé comme décrit dans le brevet US-5,654,434, par réaction de la polyamine de départ avec une solution
30 aqueuse de peroxyde d'hydrogène, à 80-99°C.

La polyamine secondaire de départ peut être disponible dans le commerce, auquel cas le polymère selon l'invention présente en outre l'avantage d'être simple et peu coûteux à fabriquer, ou être obtenue elle-même par un
5 procédé de synthèse.

Selon une forme d'exécution préférée de l'invention, la polyamine secondaire utilisée dans le procédé ci-dessus renferme au moins un monomère contenant un groupement N-
10 (2,2,6,6)-tétraalkyl-4-pipéridinyl-2-amino-1,3,5-triazine.

Plus précisément, on préfère que cette polyamine réponde à la formule (IV) :



15 dans laquelle :

z représente un entier allant de 2 à 20 ;

R³ représente un atome d'hydrogène ;

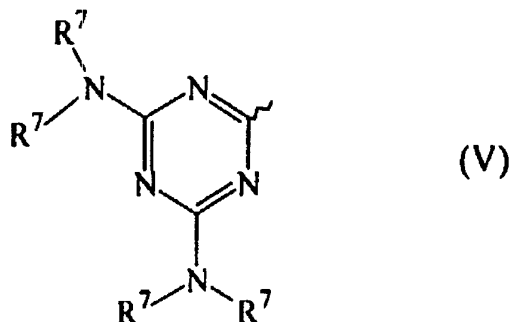
X représente un atome d'oxygène ou un groupe -NR⁴- ;

R⁴ représente, simultanément ou indépendamment, un
20 atome d'hydrogène, un groupe 2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl ou un groupe hydrocarboné en C₁-C₁₅, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ledit groupe

hydrocarboné pouvant contenir un ou deux atomes d'oxygène ou d'azote, ou deux groupes R^4 , liés au même atome d'azote, peuvent être liés ensemble pour former un hétérocycle ayant de 5 à 7 chaînons et pouvant contenir un atome d'oxygène ;

5 R^5 représente, simultanément ou indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe $-NR^6_2-$ ou les deux R^5 sont chacun $NRaRb$ où Ra est un groupe (2,2,6,6)-tétraméthyl-4-pipéridinyl et les deux substituants Rb forment ensemble un groupe triazine substitué par un groupe $-NR^4_2$;

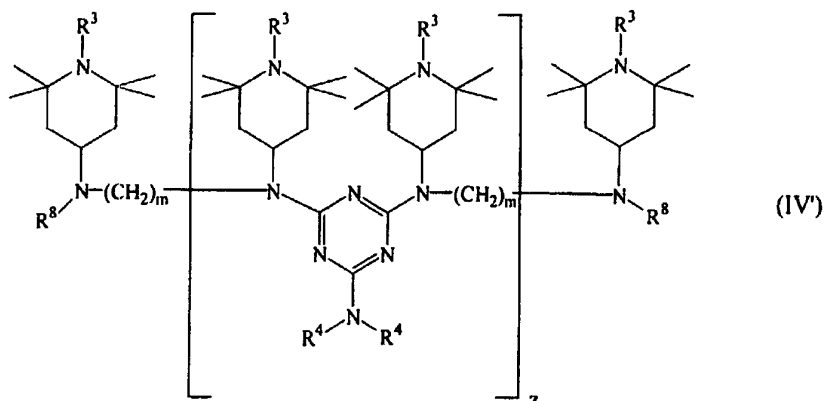
10 R^6 représente, simultanément ou indépendamment, un atome d'hydrogène, un groupe hydrocarboné en C_1-C_{20} , linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, un groupe 2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl ou un groupe de formule :



15 où R^7 représente, simultanément ou indépendamment, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_1-C_{12} ou un groupe 2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl ; et

20 Y représente, simultanément ou indépendamment, un groupe alkylène linéaire, ramifié ou cyclique en C_1-C_{20} pouvant comprendre un ou deux atomes d'oxygène ou d'azote.

Selon une forme d'exécution particulièrement préférée de l'invention, la polyamine secondaire répond à la formule
25 (IV') ci-dessous :



dans laquelle :

z représente un entier allant de 2 à 10 ;

m représente un entier allant de 2 à 12 ;

5 R^3 est un atome d'hydrogène ;

R^4 représente, simultanément ou indépendamment, un atome d'hydrogène, un groupe 2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl ou un groupe alkyle ou alkényle en C_1-C_{10} , linéaire ou ramifié, ou deux groupes R^4 , liés au même atome

10 d'azote, peuvent être liés ensemble pour former un hétérocycle ayant 6 chaînons et pouvant contenir un atome d'oxygène ; et

R^8 représente, simultanément ou indépendamment, un atome d'hydrogène, un groupe 2,2,6,6-tétraméthyl-4-

15 pipéridinyl ou un groupe alkyle ou alkényle en C_1-C_{10} , linéaire ou ramifié, ou un groupe de formule (V) tel que défini précédemment, ou deux groupes R^8 forment ensemble un groupe triazine substitué par un groupe $-NR^4_2-$.

20 De façon particulièrement préférée, la polyamine répond à la formule (IV') dans laquelle : m vaut 6 ; l'un des groupes R^4 est un atome d'hydrogène et l'autre est un groupe tC_8-H_{17} ; et R^8 est un atome d'hydrogène. Une polyamine de ce type, ayant une masse moléculaire en nombre

25 d'environ 3000 est notamment disponible dans le commerce

auprès de la société CIBA sous la dénomination commerciale CHIMASSORB[®] 944.

Selon une autre possibilité, la polyamine utilisée
5 selon l'invention répond à la formule (IV') dans laquelle :
m vaut 6 ; l'un des groupes R⁴ est un groupe C₄H₉ et
l'autre est un groupe 2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridinyl ; et
R⁸ est un atome d'hydrogène.

10 Selon une autre possibilité encore, la polyamine
utilisée selon l'invention répond à la formule (IV') dans
laquelle : m vaut 6 ; les groupes R⁴ forment ensemble un
hétérocycle saturé à six chaînons renfermant un atome
d'oxygène ; et R⁸ est un atome d'hydrogène.

15

Ces composés, identifiés par les références 27, 28 et
29 dans la publication de Kirchhoff J. et al., *Polymers &
Polymer Composites*, Vol. 8, No. 4, 2000, sont disponibles
dans le commerce auprès de la société DEGUSSA-HÜLS.

20

Selon une autre possibilité, la polyamine utilisée
selon l'invention répond à la formule (IV') dans laquelle :
m vaut 6 ; les deux groupes R⁸ forment ensemble un groupe
triazine substitué par un groupe -NR⁴₂- ; et tous les
25 groupes R⁴ forment ensemble un hétérocycle saturé à six
chaînons renfermant un atome d'oxygène.

Selon une autre possibilité encore, la polyamine
utilisée selon l'invention répond à la formule (IV') dans
30 laquelle : m vaut 6 ; l'un des groupes R⁴ est un atome
d'hydrogène et l'autre est un groupe 1,1-diméthyl-3,3-
diméthyl-butyl ; et les deux groupes R⁸ forment ensemble un
groupe triazine substitué par un groupe -NR⁴₂- où l'un des

groupes R^4 est un atome d'hydrogène et l'autre est un groupe 1,1-diméthyl-3,3-diméthyl-butyl.

Des polyamines de ce type sont notamment décrites dans la demande WO 02/058844 et l'une est disponible dans le commerce auprès de la société CIBA sous la dénomination commerciale CHIMASSORB[®] 966.

La mise en œuvre du procédé décrit précédemment sur la polyamine CHIMASSORB[®] 944 permet précisément d'obtenir le polymère décrit à l'Exemple 4 de la demande WO 00/40550, ayant une masse moléculaire moyenne en nombre allant de 2000 à 3100. Ce polymère, connu sous la désignation « PIPO » (pour « polyamine immobilized piperidinyl oxyl ») ou « piperidinyl oxyde à base de polyamine immobilisée », identifié par le numéro CAS 91993-31-6, est notamment disponible dans le commerce auprès de la société ARKEMA sous la dénomination commerciale OXYNITROX[®] S100.

Il se présente sous la forme d'une poudre orangée et offre ainsi l'avantage supplémentaire de permettre l'obtention d'une composition colorant légèrement la peau et lui conférant ainsi un effet « bonne mine ». Cette coloration est également avantageuse dans le cas où la composition est un produit solaire, dans la mesure où elle peut permettre de bien visualiser l'application homogène du produit sur la peau.

En variante, la polyamine de départ peut être un homopolymère de $R_9-Si(O)-R_{10}O-M$ où R_9 , R_{10} désignent respectivement un groupe alkyle en C_1-C_{10} et un groupe

alkylène en C₁-C₁₀ et M désigne un groupe (2,2,6,6)-
tétraméthylpipéridinyl.

Un composé de ce type, où R₉ est un groupe méthyle et
5 R₁₀ est un groupe propylène, décrit en tant que composé 30
dans la publication de Kirchhoff J. et al., *Polymers &
Polymer Composites*, Vol. 8, No. 4, 2000, est disponible
dans le commerce auprès de la société DEGUSSA-HÜLS.

10 D'autres polyamines de ce type sont disponibles
auprès de la société GREAT LAKES sous les dénominations
commerciales UVASIL[®] 299LM, UVASIL[®] 299HM et UVASIL[®] 2000-
2000LM.

15 En variante encore, le polymère utilisé selon
l'invention peut être un poly(2,2,6,6,-tétraméthyl
pipéridinyloxy méthacrylate) ou PTMA, qui peut être
fabriqué comme décrit dans la publication de Nakahara K. et
al., *Chemical Physics Letters* 359 (2002) 351-354.

20

Les propriétés anti-radicalaires du polymère utilisé
selon l'invention le rendent particulièrement bien adapté à
une utilisation dans des compositions cosmétiques de soin
de la peau et notamment dans des compositions anti-âge
25 et/ou dépigmentantes et/ou dans des crèmes de jour ou
hydratantes, et dans des compositions solaires.

On préfère que ces compositions renferment de 0,001 à
5% en poids de polymère selon l'invention, par rapport au
30 poids total de la composition.

La composition véhiculant ce polymère comprend en
outre avantageusement au moins un actif choisi parmi : les

agents dépigmentants ou propigmentants, c'est-à-dire ayant respectivement un effet d'inhibition ou d'activation de la mélanogénèse ; les agents anti-rides et/ou raffermissants, tels que les composés augmentant la synthèse de collagène, d'élastine et/ou de protéoglycanes ou prévenant leur dégradation, les agents augmentant la synthèse de protéines d'ancrage telles que la laminine, les agents anti-glycation, ou encore les agents dermo-décontractants ou myorelaxants ; les agents desquamants, tels que les actifs augmentant la différenciation des kératinocytes ou les actifs kératolytiques ; les agents autobronzants ; les agents anti-inflammatoires ou apaisants ; d'autres agents anti-radicalaires ou anti-oxydants ; et leurs mélanges.

Des exemples d'agents dépigmentants comprennent notamment les composés suivants : l'acide kojique ; l'acide ellagique ; l'arbutine et ses dérivés tels que ceux décrits dans les demandes EP-895 779 et EP-524 109 ; l'hydroquinone ; les dérivés de résorcinol tels que le n-butyl résorcinol ; 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-éthoxyloxy-carbonyl-para-aminophénol ; l'acide L-2-oxothiazolidine-4-carboxylique ou procystéine, ainsi que ses sels et esters ; l'acide ascorbique et ses dérivés, notamment le glucoside d'ascorbyle et les sels d'ascorbyl phosphate ; les extraits de plantes, en particulier de narcisse, de réglisse, de mûrier et de scutellaire ; et leurs mélanges, sans que cette liste ne soit limitative.

30

Des exemples d'agents propigmentants comprennent notamment les extraits de plantes choisies parmi : *Caesapinia sappan*, *Primameria laevigata*, *Piper cubeba*,

Sonchus arvensis, *Pluchea indica* L., *Massoia aromatica*,
Alstonia scholars, *Alyciareindwartii* Bl., *Cinnamomum*
sintoc, *Arctostaphylos*, *Chenopodium*, *Poterium*, *Gautheria*,
Sanguisorba officinalis et *Chrysanthemum* et leurs mélanges.

5

L'agent desquamant peut être choisi parmi : les α -
hydroxyacides tels que les acides citrique, lactique,
glycolique, mandélique, malique et tartrique ; les β -
hydroxyacides et notamment l'acide salicylique et ses
10 dérivés tels que l'acide n-octanoyl-5-salicylique ; les α -
cétoacides et les β -cétoacides ; les rétinoïdes et en
particulier le rétinol et les esters de rétinyle tels que
le palmitate de rétinyle ; les inhibiteurs d'HMG-CoA
réductase ; les extraits de lupin ; les dérivés de sucre
15 tels que le O-octanoyl-6'- β -D-maltose ; et leurs mélanges.

Des exemples d'agents anti-rides et/ou raffermissants
comprennent : l'acide ascorbique et ses dérivés ; le
rétinol et ses esters ; les oligopeptides et leurs dérivés
20 acylés, en particulier les produits BIOPEPTIDE CL et
MATRIXYL 3000 commercialisés par la société SEDERMA ; les
 α -hydroxyacides tels que ceux mentionnés précédemment ;
les saponines et sapogénines ; les extraits de *Commiphora*
mukul , de *Centella asiatica*, de *Pisum sativum*, de
25 *Saccharomyces cerevisiae* et de *Macrocystis pyrifera* ; les
extraits de protéines de soja ; le resvératrol et ses
glycosides ; les sels de magnésium ou de manganèse et en
particulier les gluconates ; et leurs mélanges.

30 Des exemples d'agents auto-bronzants comprennent la
dihydroxyacétone (DHA) et l'érythrulose.

Des exemples d'agents anti-inflammatoires ou apaisants comprennent : le bisabolol, l'allantoïne, l'aloë vera et leurs mélanges.

5 Comme exemples d'agents anti-radicalaires ou anti-oxydants, on peut citer, outre le polymère utilisé selon l'invention : les extraits de feuilles d'olivier et d'olives ; le tocophérol et ses esters tels que l'acétate de tocophéryle ; les extraits de thé vert, de romarin ou de
10 plantes renfermant des caroténoïdes ; l'ubiquinone ou coenzyme Q10 ; et leurs mélanges.

La composition selon l'invention est, comme indiqué précédemment, de préférence adaptée à une application
15 topique sur la peau ou les lèvres. Elle peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour ce type d'application, notamment sous forme d'une solution huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'une émulsion siliconée, d'une
20 microémulsion ou nanoémulsion, d'un gel huileux ou d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide. Selon une forme d'exécution préférée, la composition selon l'invention renferme une phase aqueuse continue.

25 Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'une pâte, d'une mousse ou d'un gel. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme
30 solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut en variante être imprégnée sur une lingette.

De façon connue, la composition de l'invention peut

contenir également des adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que des huiles, des cires, des gélifiants hydrophiles ou lipophiles, des tensioactifs, des conservateurs, des parfums, des charges, 5 des séquestrants, des matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans 10 la phase grasse ou dans la phase aqueuse. Ces adjuvants, ainsi que leurs concentrations, doivent être tels qu'ils ne nuisent pas aux propriétés avantageuses du polymère utilisé selon l'invention.

15 De manière particulièrement préférée, cette composition renferme en outre un ou plusieurs agent(s) phot-protecteur(s).

La présente invention a ainsi également pour objet 20 une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable : (a) au moins un polymère renfermant au moins un monomère portant un radical tétraméthyl pipéridine N-oxyle (TEMPO), et (b) au moins un agent photo-protecteur. La présente invention porte en 25 particulier sur une composition renfermant, outre le polymère décrit précédemment, au moins un agent photo-protecteur ou « filtre » actif dans l'UVA et/ou l'UVB, de nature organique ou inorganique.

30 Des exemples de filtres organiques convenant à une utilisation dans cette invention comprennent notamment :

(1) les dérivés de benzophénone, les benzophénones 3 et 5 étant préférées ;

(2) les dérivés de triazine, et en particulier la 2,4-bis {[4-(2-éthyl-hexyloxy)-2-hydroxy]-phényl}-6-(4-méthoxy-phényl)-1,3,5-triazine disponible auprès de la société CIBA sous la dénomination commerciale TINOSORB S et le 2,2'-méthylènebis-[6-(2H benzotriazol-2-yl)4-(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)phénol] disponible auprès de la société CIBA sous la dénomination commerciale TINOSORB M ;

10 (3) l'acide téréphtalylidène dicamphre sulfonique ou acide benzène 1,4 [di(3-méthylidèncampho 10-sulfonique)] ou l'un de ses sels de métal alcalin ou alcalino-terreux, d'ammonium ou avec une base organique ;

(4) les dérivés de l'acide salicylique, en 15 particulier le salicylate d'homomenthyle et le salicylate d'octyle ;

(5) les dérivés de l'acide cinnamique, en particulier le p-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle, disponible auprès de la société GIVAUDAN sous la dénomination commerciale 20 Parsol MCX ;

(6) les dérivés de β,β' -diphénylacrylate liquides, en particulier l' α -cyano- β,β' -diphénylacrylate de 2-éthylhexyle, ou octocrylène, disponible auprès de la société BASF sous la dénomination commerciale UVINUL N539;

25 (7) les dérivés de l'acide p-aminobenzoïque ;

(8) le 4-méthyl benzyldène camphre disponible auprès de la société MERCK, sous la dénomination commerciale EUSOLEX 6300 ;

(9) l'acide 2-phénylbenzimidazole 5-sulfonique vendu 30 sous la dénomination commerciale EUSOLEX 232 par la société MERCK ;

(10) les dérivés de 1,3,5-triazine, en particulier la 2,4,6-tris[p-(2'-éthylhexyl-1'-oxycarbonyl) anilino]-1,3,5-

triazine, disponible auprès de la société BASF sous la dénomination commerciale UVINUL T150, et le composé disponible auprès de la société SIGMA 3V sous la dénomination commerciale UVASORB HEB ;

5 (11) les silicones benzotriazoles telles que celle décrite dans la demande FR-A-2 642 968 ; et

(12) leurs mélanges.

Les agents photo-protecteurs inorganiques utilisables
10 dans la composition selon l'invention sont des oxydes métalliques et en particulier ceux choisis parmi les oxydes de titane et les oxydes de zinc, éventuellement enrobés, ayant une taille moyenne de particule comprise entre 5 et 100 nm, de préférence entre 10 nm et 50 nm. Des agents
15 d'enrobage classiques sont l'alumine et/ou le stéarate d'aluminium.

L'invention sera mieux comprise à la lumière des exemples donnés ci-après à titre purement illustratif et
20 nullement limitatif.

EXEMPLES

On prépare les compositions suivantes de manière
25 classique pour l'homme du métier. Toutes les quantités sont indiquées en pourcentages pondéraux.

Exemple 1 : Lotion solaire

30	<i>Phase A</i>			
	Eau déminéralisée	qsp	100,00	%
	Sulfate de magnésium		0,70	%
	Glycérine		5,00	%

	<i>Phase B</i>		
	Isostéarate de méthylglucose	3,50	%
	Copolymère PEG45/dodécyl glycol	1,00	%
	Laurate d'hexyle	11,00	%
5	Isononanoate de cétéaryle	5,00	%
	Diéthylhexylcyclohexane	10,00	%
	Emulsionnant siliconé ¹	3,00	%
	Cire de Candellila	0,50	%
	OXYNITROX [®] S100	0,10	%
10	Conservateurs	1,50	%
	Copolymère PVP/Eicosène	1,00	%
	<i>Phase C</i>		
	Hectorite modifiée	1,50	%
	<i>Phase D</i>		
15	Oxyde de zinc ¹	2,50	%
	<i>Phase E</i>		
	Oxyde de titane enrobé ²	14,00	%

¹ ABILSOFT AF100 de GOLDSCHMIDT

20 ² Z COTE HP1 de LASERSON

³ KOBO IN60S4 de ISP

Exemple 2 : Crème de jour

25	<i>Phase A</i>		
	Eau déminéralisée	qsp	100,00 %
	Glycérine		27,00 %
	Butylène glycol		13,50 %
	Chlorure de sodium		1,00 %
30	<i>Phase B</i>		
	Emulsionnant siliconé ⁴		9,00 %
	Elastomère de silicone ⁵		1,00 %
	Huiles de silicone		13,50 %

OXYNITROX S100

0,50 %

³ DC 5225C de DOW CORNING

⁴ DC 9040 de DOW CORNING

5

10

REVENDEICATIONS

1. Utilisation cosmétique, pour prévenir et/ou
traiter au moins un désordre cutané au moins partiellement
5 induit par des radicaux libres, d'au moins un polymère
renfermant au moins un monomère portant un radical 2,2,6,6-
tétraméthyl pipéridine-1-N-oxyle (TEMPO).
2. Utilisation selon la revendication 1,
10 caractérisée en ce que les radicaux libres sont générés par
les UV et/ou la pollution atmosphérique.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2,
caractérisée en ce que le désordre cutané est un signe de
15 vieillissement cutané.
4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisé
en ce que le signe de vieillissement cutané est choisi
parmi : la formation de rides et/ou ridules et la perte de
20 fermeté et/ou d'élasticité de la peau.
5. Utilisation selon la revendication 1 ou 2,
caractérisé en ce que le désordre cutané est une
hyperpigmentation cutanée.
25
6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisé
en ce que l'hyperpigmentation cutanée est un lentigo
actinique ou un chloasma.
- 30 7. Utilisation d'au moins un polymère renfermant au
moins un monomère portant un radical tétraméthyl pipéridine
N-oxyle (TEMPO) pour la fabrication d'une composition
pharmaceutique destinée à être appliquée topiquement sur la

peau ou les lèvres pour prévenir et/ou traiter au moins un trouble lié aux radicaux libres.

8. Utilisation selon la revendication 7, 5 caractérisée en ce que le trouble est un trouble cutané à composante inflammatoire.

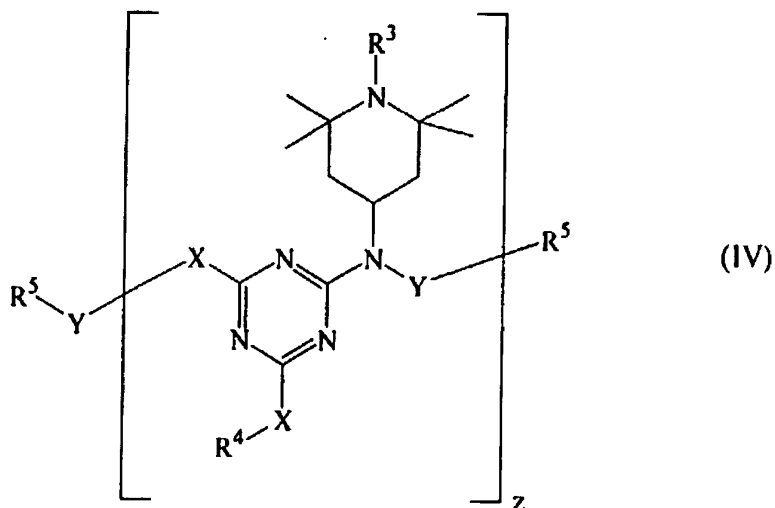
9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisé 10 en ce que le trouble cutané est choisi parmi l'acné et l'érythème solaire.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée en ce que le polymère est susceptible d'être obtenu à partir d'une polyamine 15 secondaire selon un procédé comprenant les étapes suivantes :

- la solubilisation de la polyamine secondaire avec un solvant organique non miscible à l'eau,
- l'ajout d'eau pour obtenir un milieu biphasique,
- 20 - l'ajout au milieu biphasique, sous forte agitation : (a) d'un peracide aliphatique et (b) d'une quantité suffisante d'une solution aqueuse basique, pour obtenir un pH de la phase aqueuse du milieu biphasique allant de 4 à 12,
- 25 - la récupération de la phase organique, et
- l'élimination du solvant organique.

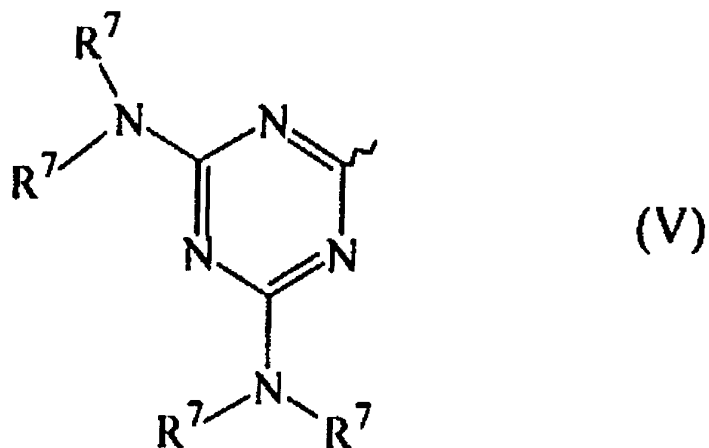
11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que la polyamine renferme au moins un 30 monomère contenant un groupement N-(2,2,6,6)-tétraalkyl-4-pipéridinyl-2-amino-1,3,5-triazine.

12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que la polyamine répond à la formule (IV) :



- 5 dans laquelle :
- z représente un entier allant de 2 à 20 ;
- R^3 représente un atome d'hydrogène ;
- X représente un atome d'oxygène ou un groupe $-NR^4-$;
- R^4 représente, simultanément ou indépendamment, un
- 10 atome d'hydrogène, un groupe 2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl ou un groupe hydrocarboné en C_1-C_{15} , linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ledit groupe hydrocarboné pouvant contenir un ou deux atomes d'oxygène ou d'azote, ou deux groupes R^4 , liés au même atome d'azote,
- 15 peuvent être liés ensemble pour former un hétérocycle ayant de 5 à 7 chaînons et pouvant contenir un atome d'oxygène ;
- R^5 représente, simultanément ou indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe $-NR^6-$;
- R^6 représente, simultanément ou indépendamment, un
- 20 atome d'hydrogène, un groupe hydrocarboné en C_1-C_{20} , linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, un

groupe 2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl ou un groupe de formule :

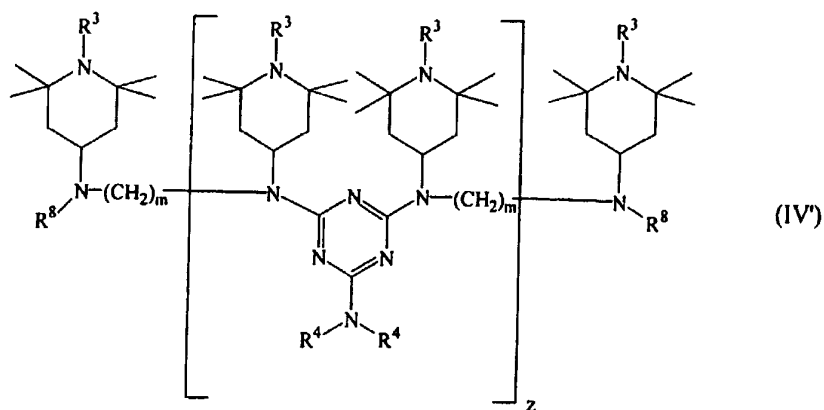


où R^7 représente, simultanément ou indépendamment, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_1-C_{12} ou un groupe 2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl ; et

Y représente, simultanément ou indépendamment, un groupe alkylène linéaire, ramifié ou cyclique en C_1-C_{20} pouvant comprendre un ou deux atomes d'oxygène ou d'azote.

10

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que la polyamine répond à la formule (IV') ci-dessous :



15

dans laquelle :

z représente un entier allant de 2 à 10 ;

m représente un entier allant de 2 à 12 ;

R³ est un atome d'hydrogène ;

R⁴ représente, simultanément ou indépendamment, un
5 atome d'hydrogène, un groupe 2,2,6,6-tétraméthyl-4-
pipéridinyl ou un groupe alkyle ou alkényle en C₁-C₁₀,
linéaire ou ramifié, ou deux groupes R⁴, liés au même atome
d'azote, peuvent être liés ensemble pour former un
hétérocycle ayant 6 chaînons et pouvant contenir un atome
10 d'oxygène ; et

R⁸ représente, simultanément ou indépendamment, un
atome d'hydrogène, un groupe 2,2,6,6-tétraméthyl-4-
pipéridinyl ou un groupe alkyle ou alkényle en C₁-C₁₀,
linéaire ou ramifié, ou un groupe de formule (V) tel que
15 défini précédemment, ou deux groupes R⁸ forment ensemble un
groupe triazine substitué par un groupe -NR⁴₂-.

14. Utilisation selon la revendication 13,
caractérisée en ce que la polyamine répond à la formule
20 (IV') dans laquelle : m vaut 6 ; l'un des groupes R⁴ est
un atome d'hydrogène et l'autre est un groupe tC₈-H₁₇ ; et
R⁸ est un atome d'hydrogène.

15. Composition renfermant, dans un milieu
25 physiologiquement acceptable : (a) au moins un polymère
renfermant au moins un monomère portant un radical
tétraméthyl pipéridine N-oxyle (TEMPO), et (b) au moins un
agent photo-protecteur.

30 16. Composition selon la revendication 15,
caractérisée en ce que l'agent photo-protecteur est un
filtre UV organique.

17. Composition selon la revendication 16, caractérisée en ce que le filtre UV est choisi parmi :

- (1) les dérivés de benzophénone ;
- (2) les dérivés de triazine, et en particulier la
5 2,4-bis {[4-(2-éthyl-hexyloxy)-2-hydroxy]-phényl}-6-(4-méthoxy-phényl)-1,3,5-triazine et le 2,2'-méthylènebis-[6-(2H benzotriazol-2-yl)4-(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)phénol] ;
- (3) l'acide téréphtalylidène dicamphre sulfonique ou acide benzène 1,4 [di(3-méthylidèncampho 10-sulfonique)]
10 ou l'un de ses sels de métal alcalin ou alcalino-terreux, d'ammonium ou avec une base organique ;
- (4) les dérivés de l'acide salicylique, en particulier le salicylate d'homomenthyle et le salicylate d'octyle ;
- 15 (5) les dérivés de l'acide cinnamique, en particulier le p-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle ;
- (6) les dérivés de β,β' -diphénylacrylate liquides, en particulier l' α -cyano- β,β' -diphénylacrylate de 2-éthylhexyle, ou octocrylène ;
- 20 (7) les dérivés de l'acide p-aminobenzoïque ;
- (8) le 4-méthyl benzylidène camphre ;
- (9) l'acide 2-phénylbenzimidazole 5-sulfonique ;
- (10) les dérivés de 1,3,5-triazine, en particulier la
2,4,6-tris[p-(2'-éthylhexyl-1'-oxycarbonyl) anilino]-1,3,5-
25 triazine ;
- (11) les silicones benzotriazoles ; et
- (12) leurs mélanges.

18. Composition selon la revendication 15,
30 caractérisée en ce que l'agent photo-protecteur est un agent photo-protecteur inorganique, choisi parmi les oxydes métalliques.

19. Composition selon la revendication 18, caractérisé en ce que les oxydes métalliques sont choisis parmi les oxydes de titane et les oxydes de zinc, éventuellement enrobés, ayant une taille moyenne de
5 particule comprise entre 5 et 100 nm.

20. Procédé cosmétique destiné à prévenir et/ou traiter au moins un désordre cutané au moins partiellement induit par des radicaux libres, comprenant l'application
10 topique sur la peau ou les lèvres d'une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un polymère renfermant au moins un monomère portant un radical tétraméthyl pipéridine N-oxyle (TEMPO).

15 21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que le polymère est tel que défini dans l'une quelconque des revendications 10 à 14.

20 22. Procédé selon la revendication, caractérisé en ce que la composition est telle que définie dans l'une quelconque des revendications 15 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 680809
 FR 0605903

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		
X	US 5 679 691 A (RIBIER ALAIN [FR] ET AL) 21 octobre 1997 (1997-10-21) * colonne 1, ligne 9-15 * * colonne 2, ligne 48-58 * * colonne 4, ligne 26-38 * * colonne 7, ligne 33-36,51,52; exemple 1 *	1-22	
X	----- US 6 458 758 B1 (HSIA JEN-CHANG [US]) 1 octobre 2002 (2002-10-01) * colonne 8, ligne 51-57 * * colonne 20, ligne 51 - colonne 21, ligne 27 * -----	1-22	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61Q A61K
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		26 mars 2007	Sala-Jung, Nathalie
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 0605903 FA 680809**

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 26-03-2007

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
US 5679691	A	21-10-1997	AUCUN	

US 6458758	B1	01-10-2002	AUCUN	
