(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 597 345**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **86 05776**

(51) Int Cl⁴ : A 61 K 47/00, 9/50, 9/10.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 22 avril 1986.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande** : BOPI « Brevets » n° 43 du 23 octobre 1987.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

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

(72) **Inventeur(s)** : Rose-Marie Handjani, née Vila et Alain Ribier.

(73) **Titulaire(s)** :

(74) **Mandataire(s)** : Cabinet Peuscet.

(54) Composition cosmétique ou pharmaceutique à base d'une dispersion aqueuse de sphérules lipidiques.

(57) Cette composition cosmétique consiste en une dispersion en milieu aqueux de sphérules lipidiques (liposomes et/ou niosomes). A la phase lipidique desdites sphérules, est associé au moins un lipoprotide choisi parmi les dérivés mono- ou polyacylés d'amino-acides ou de polypeptides, dans lesquels le reste acyle R-CO comporte une chaîne hydrocarbonée R en C_{13}-C_{19}, au moins une des fonctions qui relie la chaîne polypeptidique ou le reste d'amino-acide à la chaîne lipophile étant une fonction amide, ledit (ou lesdits) lipoprotide(s) étant présent(s) à un taux de 1 à 15 % en poids par rapport au poids total de la phase lipidique propre. Ces lipoprotides spécifiques confèrent un effet cosmétique amélioré en raison de leur fraction protidique dirigée vers l'extérieur des vésicules, sans pour autant que l'on observe une augmentation gênante de la perméabilité des vésicules.

FR 2 597 345 - A1

COMPOSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE A BASE D'UNE DISPERSION AQUEUSE DE SPHERULES LIPIDIQUES.

La présente invention concerne une composition à usage cosmétique consistant en une dispersion aqueuse de sphérules lipidiques.

On sait que certains lipides possèdent la propriété de former, en présence d'eau, des phases mésomorphes dont l'état d'organisation est intermédiaire entre l'état cristallin et l'état liquide. Parmi les lipides qui donnent naissance à des phases mésomorphes, il a déjà été indiqué que certains peuvent gonfler en solution aqueuse pour former des sphérules dispersées dans le milieu aqueux, ces sphérules étant constituées par des couches multi-moléculaires et de préférence des couches bi-moléculaires.

Dans le brevet français n° 2 315 991, on a déjà décrit des dispersions de sphérules lipidiques ; ces sphérules sont caractérisées par leur structure en feuillets constituée d'une pluralité de couches lipidiques séparées les unes des autres par des couches de phase aqueuse ; elles peuvent ainsi servir à encapsuler, dans les compartiments aqueux compris entre les couches lipidiques, des substances actives hydrosolubles et à les protéger des conditions extérieures. Les composés lipidiques utilisables pour constituer de telles sphérules peuvent être des composés ioniques, auquel cas on obtient des liposomes, ou des composés non-ioniques, auquel cas on obtient des niosomes.

Dans les brevets français n° 2 485 921 et 2 490 504, on a également décrit des compositions consistant en une dispersion aqueuse de sphérules du type précité dans la phase aqueuse externe desquelles on prévoyait une dispersion d'huile. On a constaté que, de façon surprenante, la présence de sphérules lipidiques permettait de stabiliser la dispersion d'huile et qu'en outre, on obtenait, avec de telles compositions, un effet combiné des sphérules et des gouttelettes d'huile.

Dans le brevet français numéro 2 543 018, on a proposé, en outre, un procédé de préparation de vésicules lipidiques unilamellaires ayant un diamètre moyen supérieur à 1000 Å.

On soulignera ici que les dispersions aqueuses de vésicules lipidiques ont un intérêt tout particulier en cosmétique où elles présentent un avantage considérable par rapport à l'utilisation bien connue des émulsions, car elles permettent précisément d'éviter l'utilisation simultanée d'un émulsionnant et d'une huile, combinaison qui peut être irritante pour la peau. Par ailleurs, elles permettent d'introduire des substances hydrophiles dans un milieu essentiellement lipophile, d'où un effet de protection de ces substances vis-à-vis des différents agents d'altération possibles, comme les oxydants.

Lorsque l'on prépare des liposomes ou des niosomes, divers additifs peuvent être associés aux composés lipidiques ioniques ou non-ioniques, en vue de modifier la perméabilité ou la charge superficielle des sphérules. On a cité, à cet égard, un certain nombre de ces additifs dans les brevets français précités. On sait que l'incorporation de molécules à charges électriques dans les parois des vésicules, liposomes ou niosomes, affecte les propriétés de ces multi-couches. Le rôle des lipides chargés est d'améliorer la stabilité des vésicules en prévenant leur floculation et, de ce fait, leur fusion, même en présence d'électrolytes, et de permettre l'augmentation du taux d'encapsulation de substances hydrosolubles en accroîssant l'épaisseur des feuillets aqueux qui séparent les multi-couches lipidiques .

Pour améliorer les propriétés topiques de ces vésicules lipidiques, on peut songer à incorporer à

la phase lipidique qui les constitue, des composés présentant une action bénéfique pour le revêtement cutané, comme des polypeptides ou des composés renfermant des fractions polypeptidiques. Cependant, il est connu que les polypeptides ont, en règle générale, une action déstabilisante sur les vésicules lipidiques, la conséquence gênante étant une augmentation de la perméabilité.

D'une façon surprenante, la Société Déposante a découvert que l'utilisation d'une famille spécifique de composés lipoprotidiques, comme additifs à la phase lipidique des sphérules, conduit à l'amélioration recherchée de l'effet topique sans que l'on observe une augmentation notable et rédhibitoire de la perméabilité, à la condition toutefois de respecter une gamme spécifiée de proportions pour ces lipoprotides.

Parallèlement à ce maintien surprenant de la capacité d'encapsulation des vésicules lipidiques, on conserve l'effet de stabilité de la dispersion.

Les lipoprotides selon l'invention présentent tous, d'une part, une partie lipidique par laquelle ils s'incorporent dans la membrane vésiculaire et, d'autre part, une partie protidique, qui est dirigée vers l'extérieur de ladite membrane et va ainsi pouvoir, lors de l'application sur le revêtement cutané ou les cheveux, agir directement sur ceux-ci.

La présente invention a donc pour objet le produit industriel nouveau que constitue une composition cosmétique ou pharmaceutique consistant en une dispersion, dans un milieu aqueux D, de sphérules lipidiques constituées de couches moléculaires organisées encapsulant une phase aqueuse E, le(s) lipide(s) constitutif(s) desdites couches étant un (ou des) amphiphile(s) ionique(s) ou non-ionique(s), caractérisée par le fait qu'à la phase lipidique propre desdites sphérules, est associé au moins un lipoprotide choisi parmi les dérivés mono- ou polyacylés d'amino-

acides ou de polypeptides dans lesquels le reste acyle R-CO comporte une chaîne hydrocarbonée R en C_{13}-C_{19}, au moins une des fonctions qui relie la chaîne polypeptidique ou le reste d'amino-acide à la chaîne lipophile étant une fonction amide, les fonctions carboxyliques de la chaîne polypeptidique ou du reste d'amino-acide pouvant être, le cas échéant, partiellement ou totalement neutralisées par un ou plusieurs cations alcalins, un ion ammonium ou un ammonium substitué dérivé d'une amine, ledit (ou lesdits) lipoprotide(s) étant présent(s) à un taux de 1 à 15% en poids par rapport au poids total de la phase lipidique propre.

Dans cette définition, dans toute la description et dans les revendications, on appelle "phase lipidique propre", la quantité des lipides, qui constituent les parois des vésicules.

De préférence, le (ou les) reste(s) acyle des lipoprotides utilisés est (ou sont) choisi(s) parmi les restes palmitoyle, myristoyle, stéaroyle, oléoyle, linoléoyle et linolénoyle.

La chaîne protidique des lipoprotides utilisés est notamment dérivée du collagène ou de l'hydroxyproline.

Parmi les lipoprotides particuliers utilisables pour la mise en oeuvre de la présente invention, on peut mentionner le lipoaminoacide palmitoyl collagénique, le dérivé dipalmitoyl-O-N de l'hydroxyproline, le linoléate d'hydroxyproline, le stéaroylglutamate de sodium, le stéaroyl tripeptide de collagène et l'oléoyl tétra et pentapeptide de collagène.

La gamme de proportions spécifiée pour les lipoprotides (1 à 15% en poids par rapport à la phase lipidique propre) résulte d'un meilleur compromis entre l'obtention d'un effet cosmétique sensible des lipoprotides introduits et la conservation de l'imperméabilité des vésicules dans des limites acceptables. Si le taux de lipoprotides était choisi avec une valeur inférieure à 1%, on n'observerait plus l'effet cosmétique. En revanche, si ce taux devait dépasser 15%, la perméabilité des vésicules serait trop forte pour les ren-

dre valablement utilisables.

Pour réaliser la dispersion dans la phase aqueuse D des sphérules lipidiques, on peut utiliser n'importe lequel des procédés antérieurement connus et décrits.

On peut, par exemple, utiliser le procédé, qui consiste à dissoudre les lipides dans un solvant volatil, à former un film mince de lipides sur les parois d'un flacon par évaporation du solvant, à introduire dans ledit flacon la phase aqueuse E à encapsuler et à agiter le mélange mécaniquement jusqu'à l'obtention de la dispersion de sphérules à la taille désirée ; dans ce cas, les phases aqueuses D et E sont nécessairement identiques.

On peut aussi utiliser le procédé décrit dans le brevet français n° 2 315 991, qui consiste à former une phase lamellaire plane par introduction de la phase aqueuse à encapsuler E dans les lipides liquides, à une température légèrement supérieure à la température de fusion des lipides, à ajouter ensuite à la phase lamellaire obtenue une phase aqueuse de dispersion D, qui peut être identique ou non à la phase aqueuse E, et à agiter énergiquement, par exemple mécaniquement, pour obtenir le passage de la phase lamellaire plane à une dispersion, dans la phase aqueuse D, de sphérules lipidiques encapsulant la phase aqueuse E. Selon les moyens utilisés pour réaliser la dispersion (ultra-disperseur, homogénéiseur et/ou ultrasons) et selon le temps d'agitation (de 15 minutes à quelques heures), on obtient des sphérules, dont le diamètre moyen varie de 0,025 à 5 microns environ.

Le procédé sus-indiqué convient particulièrement bien, lorsque l'on souhaite utiliser des sphérules multilamellaires. Dans le cas où l'on désire des sphérules unilamellaires, on peut utiliser, pour leur préparation, le procédé décrit dans le brevet français numéro 2 543 018 ; selon ce procédé, on solubilise les lipides destinés à former le feuillet des vésicules dans au moins un solvant insoluble dans l'eau ; on conditionne la solution lipidique à l'état liquide, dans un récipient, à une pression P_1 et à une tempé-

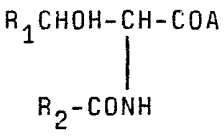
rature θ_1 ; on conditionne la phase aqueuse à encapsuler E à une pression P_2 et à une température θ_2, et on injecte la solution lipidique dans la phase aqueuse de telle sorte que le(s) solvant(s) de la solution lipidique se vaporise(nt) lorsqu'il(s) arrive(nt) au contact de ladite phase aqueuse, ladite injection étant réalisée avec un débit réduit pour constituer initialement des gouttelettes, la pression P_2 étant inférieure à la pression P_1 et à la tension de vapeur du (ou des) solvant(s) dans lesdites gouttelettes à la température θ_2.

Les lipoprotides selon l'invention peuvent être ajoutés à n'importe quel moment avant la formation des vésicules c'est-à-dire, lorsque l'on passe par la formation d'une phase lamellaire, soit avant la préparation de ladite phase lamellaire, soit après.

Les lipides utilisés pour la préparation des sphérules sont des amphiphiles d'origine naturelle ou synthétique, ioniques ou non-ioniques, comportant, par molécule, une ou plusieurs longue(s) chaîne(s) hydrocarbonée(s) ayant notamment de 12 à 30 atomes de carbone, comme les chaînes oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, isostéarylique, laurique ou alcoylphényle, et un ou plusieurs groupement(s) hydrophile(s) pris parmi les groupes hydroxyle, étheroxyde, carboxyle, phosphate et amine.

Parmi les amphiphiles ioniques, on préfère utiliser les phospholipides naturels (par exemple la lécithine d'oeuf ou de soja ou la sphingomyéline), les phospholipides de synthèse (par exemple, la dipalmitoyl-phosphatidylcholine ou la lécithine hydrogénée) ; on peut aussi utiliser les composés amphotères comportant deux chaînes lipophiles ou une association de deux ions organiques à longue chaîne de signes opposés, ainsi que les composés anioniques.

Parmi les composés anioniques, on citera ceux qui sont décrits dans la demande de brevet luxembourgeois n° 85 971 déposée le 23 Juin 1985 et qui sont représentés par la formule :

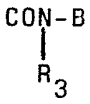


formule dans laquelle :

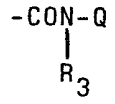
- R_1 désigne un radical alcoyle ou alcényle en C_7-C_{21} ;
- R_2 désigne un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en C_7-C_{31} ;

-COA désigne un groupement choisi parmi les groupements suivants :

a) COOM, M étant H, Na, K, NH_4 ou un ion ammonium substitué dérivé d'une amine ;

b) un reste 

B étant un radical dérivé d'amines primaires ou secondaires, mono- ou polyhydroxylées et R_3 désignant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle ou hydroxyéthyle ;

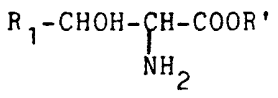
c) un reste 

Q désignant un radical amino-alcoyle ou ammonioalcoyle substitué et R_3 ayant la signification indiquée ci-dessus ; et

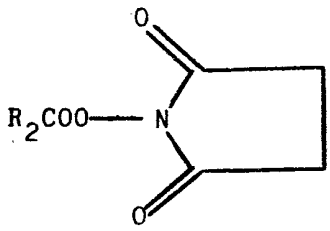
d) COOZ, Z représentant le reste d'un polyol en C_3-C_7.

Les composés anioniques définis au précédent paragraphe peuvent être obtenus par le procédé de préparation mentionné dans la demande de brevet luxembourgeois n° 85 971 précitée. Ce procédé consiste :

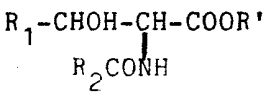
a) dans une première étape, à faire réagir le composé de formule :



dans laquelle R_1 désigne un radical alcoyle ou alcényle en C_7-C_{21} et R' désigne CH_3 ou C_2H_5, avec un chlorure d'acide R_2COCl en présence de pyridine, ou avec un anhydride d'acide $R_2COOCOR_2$ préparé in situ dans le diméthylformamide en présence de dicyclohexylcarbodiimide, ou avec un composé activé de l'acide de formule :



préparé in situ dans le diméthylformamide en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de N-hydroxysuccinimide, pour obtenir le composé intermédiaire à deux chaînes grasses de formule :



R_2 désignant un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en C_7 -C_{31} ;

b) dans une deuxième étape, à préparer le composé final par l'une des réactions suivantes :

- hydrolyse acide ou saponification et acidification du composé de la première étape, le composé obtenu étant ensuite éventuellement neutralisé avec un alcoolate, un alcali ou une amine ;

- réaction d'aminolyse avec une amine primaire ou secondaire mono- ou polyhydroxylée, en présence d'un solvant et éventuellement d'une faible quantité de méthylate ou d'éthylate de sodium ou de potassium ;

- réaction d'aminolyse avec une diamine primaire-tertiaire ou secondaire-tertiaire, dans des conditions de réaction similaires à celles du cas précédent, cette réaction étant suivie éventuellement d'une neutralisation avec un acide minéral ou organique, ou d'une quaternisation avec un agent alcoylant choisi parmi les halogénures de méthyle ou d'éthyle, le sulfate de diméthyle, le méthanesulfonate ou le toluènesulfonate de méthyle, ou la chlorhydrine ou bromhydrine du glycol ;

- estérification directe de l'acide obtenu dans le premier cas susmentionné et d'un polyol en C_3-C_7, ou de préférence d'un dérivé époxydé du polyol, en présence d'un catalyseur acide ou basique ; ou réaction d'un sel de sodium, de potassium ou d'ammonium substitué dudit acide avec un ester méthanesulfonique ou p-toluènesulfonique dudit polyol ; ou encore trans-estérification du composé de la première étape avec le polyol en C_3-C_7, éventuellement en présence d'un catalyseur acide ou basique, et de préférence sous pression réduite.

Pour les amphiphiles non-ioniques, on préfère que les groupes hydrophiles soient des groupes polyoxyéthylénés ou polyglycérolés, ou des groupes dérivant d'esters de polyols oxyéthylénés ou non. Avantageusement, ces composés lipidiques non-ioniques sont choisis dans le groupe formé par

- les éthers de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, de formules respectives :

10

$$R_4\text{-}(OCH_2\text{-}\underset{\underset{OH}{|}}{CH}\text{-}CH_2)_{\overline{n}}OH$$

et

$$R_4\text{-}(O\text{-}CH_2\text{-}\underset{\underset{CH_2OH}{|}}{CH})_{\overline{n}}OH$$

$\overline{n}$ étant une valeur statistique moyenne comprise entre 1 et 6, R_4 étant une chaîne aliphatique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 12 à 30 atomes de carbone, les radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline, les restes hydroxy-2 alkyle des α-diols à longue chaîne ;

- les alcools gras polyoxyéthylénés ;
- les stérols polyoxyéthylénés ;
- les éthers de polyols ;
- les esters de polyols oxyéthylénés ou non et, en particu-

lier, les esters de sorbitol polyoxyéthylénés ;

- les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, par exemple les cérébrosides.

De façon connue, divers autres additifs peuvent être associés aux composés lipidiques en vue de modifier la perméabilité ou la charge superficielle des sphérules. On citera, à cet égard, l'addition éventuelle des alcools et diols à longue chaîne, des stérols, par exemple le cholestérol et le β-sitostérol, des amines à longue chaîne, des hydroxyalkylamines, des amines grasses polyoxyéthylénées, des esters d'amino-alcools à longue chaîne, de leurs sels, des esters phosphoriques d'alcools gras, par exemple le dicétylphosphate de sodium et des alkyl-sulfates, par exemple le cétylsulfate de sodium, des dérivés ioniques des stérols.

Avantageusement, on peut utiliser, pour constituer la dispersion de sphérules, de 0,5 à 25% en poids d'amphiphile(s) par rapport au poids total de la dispersion de sphérules à obtenir.

On peut prévoir que la phase aqueuse E à encapsuler dans les sphérules soit une solution aqueuse de substance active, de préférence isoosmotique par rapport à la phase D de la dispersion.

La phase aqueuse E encapsulée dans les sphérules ou la phase aqueuse externe D contient, par exemple, au moins une substance cosmétique hydrosoluble prise dans le groupe formé par des humectants, tels que la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'inositol, l'acide pyrrolidone-carboxylique et ses sels ; des agents de brunissage artificiel, tels que la dihydroxyacétone, l'érythrulose, le glycéraldéhyde, les γ-dialdéhydes, tels que l'aldéhyde tartrique, éventuellement associés à d'autres agents de coloration de la peau ; des agents anti-solaires ; des anti-perspirants ; des déodorants ; des astringents ; des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépi- ----------

latoires ; des extraits de tissus d'animaux ou végétaux ; des eaux parfumées ; des colorants hydrosolubles ; des agents anti-pelliculaires ; des agents anti-séborrhéiques ; des oxydants, tels que l'eau oxygénée, et des réducteurs, tels que l'acide thioglycolique et ses sels.

Dans le cas d'une composition utilisable en pharmacie, la phase aqueuse E encapsulée dans les sphérules ou la phase aqueuse externe D contient, de préférence, au moins un produit pris dans le groupe formé par les vitamines, les hormones, les enzymes, tels que la superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires, tels que l'hydrocortisone, les antibiotiques et les bactéricides.

On peut également prévoir que la phase aqueuse D entourant les sphérules contienne au moins une phase liquide L non miscible à l'eau dispersée dans ladite phase aqueuse D. Cette phase liquide L non miscible à l'eau peut être une huile ou un constituant pris dans le groupe formé par les hydrocarbures, les carbures halogénés, les polysiloxanes, les esters d'acides organiques, les éthers et polyéthers. Avantageusement, la quantité de phase liquide L non miscible à l'eau, dispersée dans la phase aqueuse D, est comprise entre 2 et 70% en poids par rapport au poids total de la composition, la proportion pondérale relative de lipide(s) amphiphile(s) constitutif(s) de sphérules par rapport à la (ou aux) phase(s) liquide(s) non miscible(s) à l'eau, dispersée(s), étant comprise entre 0,02/1 et 10/1.

L'huile utilisée pour être dispersée dans la phase aqueuse D est avantageusement prise dans le groupe formé par les esters d'acides gras et de polyols, notamment les triglycérides liquides, et les esters d'acides gras et d'alcools ramifiés de formule R_5-COOR_6, formule dans laquelle R_5 représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et R_6 représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone. Dans un tel cas, si l'huile est un ester d'acides gras et de polyols, on préfère qu'elle soit choisie dans le groupe formé par

les huiles de tournesol, de maïs, de soja, de courge, de pépins de raisins, de jojoba et le tri-caprocaprylate de glycérol ; si, au contraire, l'huile est un ester d'acides gras supérieur et d'alcool ramifié, on préfère que ladite huile soit l'huile de Purcellin.

Pour constituer la phase liquide L non miscible à l'eau, on peut encore avantageusement choisir l'hexadécane, l'huile de paraffine, le perhydrosqualène, la perfluorotributylamine et le perfluorodécahydronaphtalène.

On peut également prévoir que la phase aqueuse D, qui entoure les sphérules, contienne au moins un adjuvant pris dans le groupe formé par les opacifiants, les gélifiants, les arômes, les parfums, les filtres anti-solaires et les colorants, ceux de ces adjuvants, qui sont liposolubles, pouvant être dissous dans la phase liquide L non miscible à l'eau dispersée dans la phase aqueuse D, au cas où on utilise une telle dispersion.

Si le liquide non miscible à l'eau dispersé rajouté dans la phase aqueuse continue, qui entoure les sphérules, doit contenir des adjuvants dissous, la dissolution de ces adjuvants est réalisée avant d'effectuer la dispersion.

De tels adjuvants peuvent être, par exemple, des filtres anti-solaires, tels que le paradiméthylamino benzoate de 2-éthyl hexyle ou des substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, en particulier des insaponifiables tels que des insaponifiables de soja, d'avocat, des tocophérols, des vitamines E, F, des anti-oxydants.

La dispersion d'huile dans l'eau qui constitue le milieu externe de la dispersion de sphérules peut contenir au moins un additif, notamment un gélifiant ou un parfum. L'additif est ajouté à la dispersion en même temps que l'huile. Le gélifiant peut être introduit à une concentration variant entre 0,1 et 2%, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids total de la composition. Parmi les gélifiants utilisables, on peut citer les dérivés de cellu-

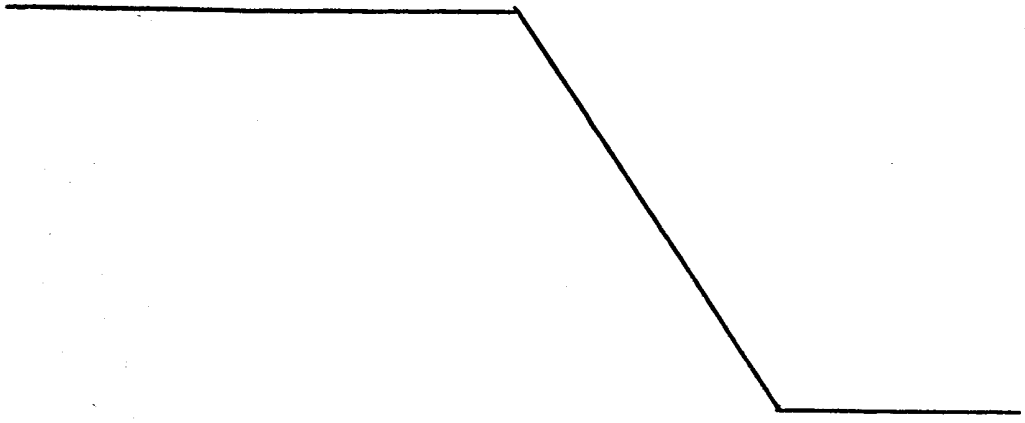
lose, tels que l'hydroxyéthyl cellulose ; des polymères synthétiques ; des dérivés d'algues, tels que le satiagum ou encore des gommes naturelles, telles que l'adragante. On préfère utiliser, à titre de gélifiants, l'hydroxyéthyl cellulose, un mélange d'acide carboxyvinylique disponible dans le commerce sous le nom de "CARBOPOL 940", du satiagum ou encore de l'adragante.

Quand on réalise une composition comportant une dispersion de liquide(s) non miscible(s) à l'eau, on constate que cette dispersion est stable sans utilisation d'émulsionnant.

Si la dispersion de sphérules comporte des sphérules de plusieurs types, par exemple des niosomes et des liposomes, on prépare séparément les deux types de sphérules et on mélange les deux dispersions.

Pour mieux illustrer l'objet de la présente invention, on va indiquer maintenant des résultats d'essais démontrant que l'introduction de lipoprotides, selon l'invention, dans la phase lipidique de sphérules en dispersion dans l'eau maintient, pour ces sphérules, une perméabilité et un taux d'encapsulation tout-à-fait acceptable, dès l'instant que la borne supérieure de la gamme spécifiée des pourcentages de ces lipoprotides n'est pas dépassée.

Ces essais sont résumés dans le tableau ci-après.



T A B L E A U

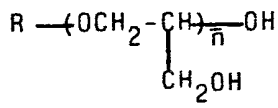
Phase lipidique constituée par A, Ch et X, le rapport en poids A/Ch étant de 1/1		Gonflement au glucose en µl par mg de phase lipidique	Perméabilité (%) après (n) jours		
X	Pourcentage en poids de X par rapport à(A+Ch)		(n) = 0	(n) = 8	(n) = 15
B	5	9,1	0	3	8
	10	9,5	0	4	9
	15	8,5	1	9	14
	20 (*)	5,8	13	20	24
C	5	6,2	1	3	6
	10	6,7	1	25	34
	20(*)	3,5	31	42	57
D	10	11,8	10	16	18
E	10	14,5	5	5	5
F	10	9,6	10	13	14
G	10	9,8	3	11	17

(*) expérience comparative ne faisant pas partie de l'invention

2597345

Dans ce tableau, les abréviations A, Ch, B, C, D, E, F et G ont les significations respectives suivantes :

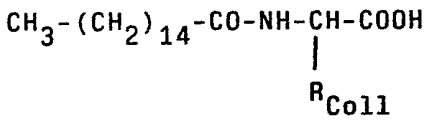
A = lipide non-ionique représenté par la formule suivante :



dans laquelle R = $C_{16}H_{33}$ et $\bar{n}$ est une valeur statistique moyenne égale à 3.

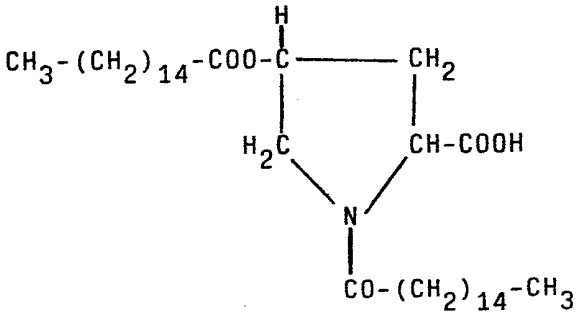
Ch = Cholestérol

B = Lipoaminoacide palmitoyl collagénique, représenté par la formule :



dans laquelle R_{Coll} est le reste polypeptidique du collagène, ce produit étant commercialisé sous la dénomination "PCo" par la Société "RHONE-POULENC".

C = le dérivé dipalmitoyl-O-N de l'hydroxyproline représenté par la formule :



de poids moléculaire 607, les fractions lipidique et

protidique représentant respectivement 79 et 21% en poids, cet acide étant commercialisé par la Société "RHONE-POULENC" sous la dénomination "D.P.H.P.".

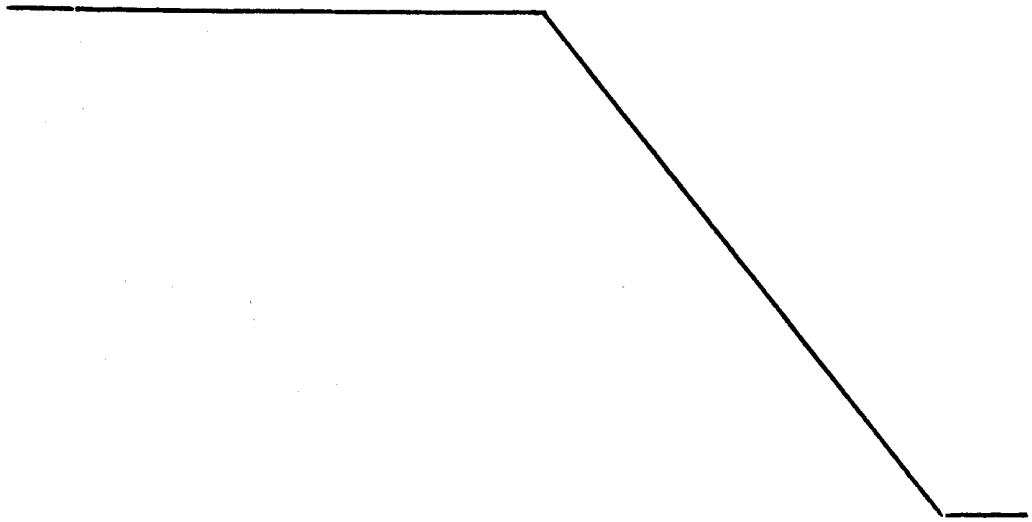
D = Linoléate d'hydroxyproline commercialisé sous la dénomination "AMINOEFADERMA" par la Société "VEVY".

E = Stéaroyl glutamate de sodium commercialisé par la Société "AJINOMOTO" sous la dénomination "ACYLGLUTAMATE H.S 11"

F = Stéaroyl tripeptide de collagène commercialisé sous la dénomination "LEXEÏN A 200" par la société "INOLEX".

G = Oléoyl tétra et pentapeptide de collagène commercialisé sous la dénomination "LAMEPON L PO" par la société "GRÜNAU".

On va donner ci- après quelques exemples de préparation mettant en oeuvre l'invention et quelques exemples de formulation illustrant l'utilisation des dispersions de sphérules selon l'invention.



La préparation des formulations cosmétiques ou pharmaceutiques données dans les exemples ci-dessous s'effectue en 1 ou 2 phases.

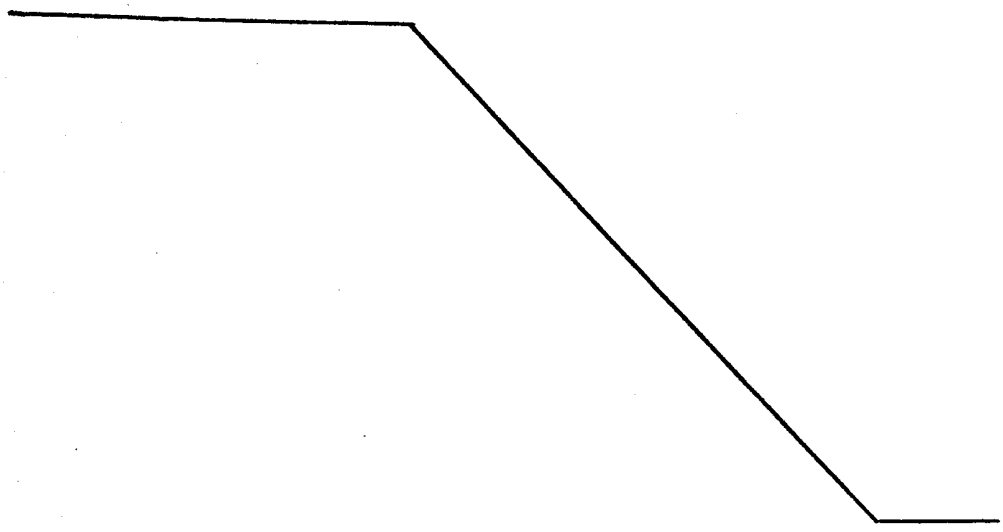
Dans une première phase, on fabrique une dispersion aqueuse selon le procédé décrit dans le brevet français 2 315 991.

La dispersion aqueuse de sphérules lipidiques est préparée à partir :

- d'un lipide amphiphile non ionique ou anionique ou amphotère,
- d'un lipoprotide présentant une ou plusieurs fonctions acides libres ou neutralisées sous forme de sels,
- d'un stérol, facultatif, et de préférence le cholestérol,
- de substances actives facultatives de nature liposoluble et/ou de nature hydrosoluble et d'eau déminéralisée.

Dans une seconde phase, facultative, selon le caractère cosmétique ou pharmaceutique de la formulation, on pourra ajouter une phase liquide non miscible à l'eau dans le milieu externe.

On pourra également ajouter différents additifs cosmétiques tels que parfum et gélifiants par exemple.



EXEMPLE 1 : CREME DE SOINS POUR PEAUX SECHES

1ère phase de préparation :

Dans un bécher en acier inoxydable, on pèse les produits suivants :

- lipide amphiphile non ionique de formule $R-(OCH_2-CH)_{\overline{n}}-OH$ (avec CH_2OH en ramification) (formule dans laquelle R est un radical hexadécyle et $\overline{n}$ a une valeur statistique moyenne égale à 3)..... 3,5 g
- cholestérol..... 3,5 g

On réalise le mélange de ces deux produits par fusion à la température de 110°C sous atmosphère d'azote, puis on ramène la température du mélange fondu à 80°C. On ajoute ensuite 1 g du lipoaminoacide palmitoyl collagénique commercialisé sous la référence "PCO" par la société "RHONE-POULENC" de formule $CH_3-(CH_2)_{14}-CO-NH-CH(R_{coll})-COOH$, formule dans laquelle R_{coll} est un reste polypeptidique du collagène.

Après homogénéisation du mélange des trois produits à la température de 80°C, on ajoute 3 g de glycérine dissoute dans 20 g d'eau déminéralisée.

On homogénéise le mélange obtenu à la température de 80°C.

On ajoute alors les produits suivants :

- parahydroxybenzoate de méthyle (stabilisateur)..... 0,3 g
- eau déminéralisée..... 22,5 g

A la température de 80°C, on homogénéise le mélange à l'aide d'un ultradisperseur "Virtis" jusqu'à ce que la taille moyenne des vésicules obtenues soit de 0,5 micron.

2ème phase de préparation :

On ajoute au mélange obtenu 25 g d'huile de sésame. On soumet le tout à l'action d'un ultradisperseur "Virtis" jusqu' à ce que les globules d'huile aient un diamètre moyen d'environ 1 micron.

On ajoute enfin les produits suivants :

- Parfum.....	0,4	g
- Mélange d'acides carboxyvinyliques commercialisé sous le nom de "CARBOPOL 940".....	0,4	g
- Triéthanolamine.....	0,4	g
- Eau déminéralisée.....	20,0	g

Cette crème, appliquée en utilisation topique une fois par jour sur des sujets à peau sèche, donne des résultats satisfaisants après 20 jours d'application.

EXEMPLE 2 : BASE DE SOINS POUR LES ONGLES

Dans un bécher en acier inoxydable, on pèse les produits suivants :

- lipide amphiphile non ionique de formule $R-(OCH_2-\underset{\displaystyle CH_2OH}{\underset{|}{CH}})_{\bar{n}}-OH$

  (formule dans laquelle R est un radical hexadécyle et $\bar{n}$ a une valeur statistique moyenne égale à 3)..... 8,5 g
- cholestérol..... 8,5 g

On réalise le mélange de ces deux produits par fusion à la température de 110°C sous atmosphère d'azote, puis on ramène la température du mélange fondu à 70°C et on ajoute 3 g de stéaroylglutamate de sodium vendu par la société "AJINOMOTO" sous la dénomination "ACYLGLUTAMATE HS11".

Après homogénéisation du mélange des trois produits

à la température de 70°C, on ajoute 5 g de glycérine dissoute dans 50 g d'eau déminéralisée. On homogénéise le mélange obtenu à la température de 70°C. On ajoute alors les produits suivants :

- parahydroxybenzoate de méthyle (stabilisateur)..... 0,3 g
- eau déminéralisée..... 24,3 g
- parfum..... 0,4 g

A la température de 70°C, on homogénéise le mélange à l'aide d'un ultradisperseur "Virtis" jusqu'à ce que la taille moyenne des vésicules obtenues soit d'environ 0,3 micron.

Après application deux fois par jour de la base de soins pour les ongles, au bout de quelques jours, on observe un lissage de la surface des ongles ainsi qu'un durcissement.

EXEMPLE 3 : CONCENTRE POUR LE TRAITEMENT DES PEAUX IRRITEES

Dans un ballon rond de 1 litre, on dissout, dans 200 ml d'un mélange solvant (chloroforme/méthanol dans le rapport 2/1), les produits suivants :

- lécithine de soja vendue sous la dénomination commerciale "EPIKURON E 200" par la société "LUKAS MEYER"..... 12,0 g
- cholestérol..... 4,0 g
- DL-α-tocophérol..... 1,0 g
- linoléate d'hydroxyproline (produit commercialisé sous le nom "AMINOEFADERMA" par la société "VEVY"..... 1,5 g

On évapore le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif et on élimine les dernières traces de solvant par passage à la pompe à palette pendant une heure. On met en contact l'association de lipides obtenue avec 40 g d'eau déminéralisée mélangée à 3 g de glycérine. On homogénéise le mélange à la température de 40°C.

On ajoute ensuite les produits suivants :

- parahydroxybenzoate de méthyle (stabilisateur)..... 0,3 g
- eau déminéralisée..... 37,5 g
- parfum..... 0,7 g

On soumet le tout à l'action d'un ultra-disperseur du type "Virtis" jusqu'à ce que la taille moyenne des vésicules obtenues soit inférieure au micron.

La dispersion obtenue, fluide, peut être appliquée sur la peau par projection à partir d'un flacon pompe.

Cette crème, utilisée en application topique deux fois par jour sur des sujets ayant une peau acnéique irritée, diminue l'irritation après une ou deux semaines d'application.

EXEMPLE 4 : LIPOSERUM POUR LE RAFFERMISSEMENT DE LA PEAU

Dans un bécher en acier inoxydable, on pèse les produits suivants :

- lipide amphiphile non-ionique de formule $R-(OCH_2-\underset{\underset{CH_2OH}{|}}{CH})_{\bar{n}}-OH$ (formule dans laquelle R est un radical hexadécyle et $\bar{n}$ a une valeur statistique moyenne égale à 3)..... 5,4 g
- cholestérol..... 5,4 g

On réalise le mélange de ces deux produits par fusion à la température de 110°C sous atmosphère d'azote, puis on ramène la température du mélange fondu à 75°C et on ajoute 1,2g d'un stéaroyl-tripeptide de collagène commercialisé par la société "INOLEX" sous la dénomination commerciale "LEXEIN A 200". On homogénéise le mélange à la température de 75°C.

On ajoute ensuite une partie de la phase aqueuse composée de :

- glycérine..... 3,0 g
- eau déminéralisée..... 17,0 g
- solution aqueuse obtenue par broyage de tissus placentaires animaux, commercialisée par la société "GATTEFOSSE" sous la dénomination commerciale "PHYLDERM"..... 20,0 g

On homogénéise le mélange obtenu à la température de 70°C.

On ramène la température à 60°C et on ajoute 20 g d'une solution aqueuse à 1% de mannuronate de monométhyltrisilanol vendu par la société "EXYMOL" sous la dénomination commerciale "ALGISIUM". A la température de 60°C, on homogénéise le mélange à l'aide d'un ultradisperseur "Virtis" jusqu'à ce que la taille moyenne des vésicules obtenues soit d'environ 0,5 micron. A ce stade de la fabrication, on refroidit à la température ambiante et on amène la dispersion à pH 5,5 par addition d'une solution aqueuse de soude 0,1 N.

On ajoute alors 0,15 g d'un stabilisateur vendu par la société "ROHM et HAAS" sous la dénomination commerciale "KATHON CG" dissous dans 1 g d'eau déminéralisée. On ajoute ensuite 10 g d'une solution aqueuse à 5 % de sérum-albumine bovine commercialisée par la société "SILAB". On homogénéise le mélange obtenu et on ajoute 6 g d'huile de silicone volatile. On soumet le tout à l'action d'un ultradisperseur jusqu'à ce que les globules d'huile aient un diamètre moyen inférieur au micron.

On ajoute enfin les produits suivants :

- polyglucose à chaîne linéaire vendu par la société "ALBAN MULLER" sous la dénomination commerciale "AMIGEL POUDRE"..... 0,1 g
- eau déminéralisée.....q.s.p.. 100 g

Après application deux fois par jour pendant 3 semaines, on note un raffermissement de la peau.

REVENDICATIONS

1 - Composition cosmétique ou pharmaceutique consistant en une dispersion dans un milieu aqueux D, de sphérules lipidiques constituées de couches moléculaires organisées encapsulant une phase aqueuse E, le(s) lipide(s) constitutif(s) desdites couches étant des amphiphiles ioniques ou non-ioniques, caractérisée par le fait qu'à la phase lipidique propre desdites sphérules, est associé au moins un lipoprotide choisi parmi les dérivés mono- ou polyacylés d'amino-acides ou de polypeptides, dans lesquels le reste acyle R-CO comporte une chaîne hydrocarbonée R en C_{13}-C_{19}, au moins une des fonctions qui relie la chaîne polypeptidique ou le reste d'amino-acide à la chaîne lipophile étant une fonction amide, les fonctions carboxyliques de la chaîne polypeptidique ou du reste d'amino-acide pouvant être partiellement ou totalement neutralisées par un ou plusieurs cations alcalins, un ion ammonium ou un ammonium substitué dérivé d'une amine, ledit (ou lesdits) lipoprotide(s) étant présent(s) à un taux de 1 à 15% en poids par rapport au poids total de ladite phase lipidique propre.

2 - Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le (ou les) reste(s) acyle des lipoprotides utilisés est (ou sont) choisi(s) parmi les restes myristoyle, palmitoyle, stéaroyle, oléoyle, linoléoyle et linolénoyle.

3 - Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que la chaîne protidique des lipoprotides utilisés est dérivée du collagène ou de l'hydroxyproline.

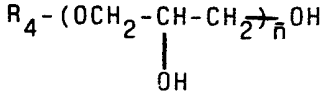
4 - Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le (ou les) lipoprotide(s) utilisé(s) est (ou sont) choisi(s) dans le groupe formé par le lipoaminoacide palmitoyl collagénique, le dérivé dipalmitoyl -O-N de l'hydroxyproline, le linoléate d'hydroxyproline, le stéaroylglutamate de sodium, le stéaroyltripeptide de collagène et l'oléoyl-(tétra ou penta) peptide de collagène.

5 - Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que les lipides destinés à constituer les feuillets des sphérules sont des amphiphiles d'origine naturelle ou synthétique, ioniques ou non-ioniques, comportant, par molécule, un ou plusieurs groupement(s) hydrophile(s) pris parmi les groupes hydroxyle, étheroxyde, carboxyle, phosphate et amine.

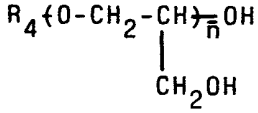
6 - Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que les amphiphiles ioniques sont pris dans le groupe formé par les phospholipides naturels, tels que la lécithine d'oeuf ou de soja et la sphingomyéline, les phospholipides de synthèse, tels que la dipalmitoyl-phosphatidylcholine ou la lécithine hydrogénée, les composés amphotères et les composés anioniques.

7 - Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que les amphiphiles non-ioniques sont pris dans le groupe formé par :

- les éthers de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, de formules respectives :



et



$\bar{n}$ étant une valeur statistique moyenne comprise entre 1 et 6, R_4 représentant une chaîne aliphatique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, contenant 12 à 30 atomes de carbone, des radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline ou les restes hydroxy-2 alkyle des α-diols à longue chaîne ;

- les alcools gras polyoxyéthylénés ou les stérols polyoxyéthylénés ;
- les éthers de polyols ;
- les esters de polyols, oxyéthylénés ou non ;
- les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique.

8 - Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait que les amphiphiles destinés à former les sphérules, sont associés à des additifs pris

dans le groupe formé par des alcools et diols à longue chaîne, des stérols, des amines à longue chaîne, des hydroxyalkylamines, des amines grasses polyoxyéthylénées, des esters d'amino alcools à longue chaîne, et leurs sels, des esters phosphoriques d'alcools gras, des alkyl-sulfates, et des dérivés ioniques de stérols.

9 - Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,5 à 25% en poids d'amphiphile(s) constituant les parois de sphérules, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids total de la composition.

10 - Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait que la phase aqueuse E encapsulée dans les sphérules est une solution aqueuse de substance(s) active(s), de préférence isoosmotique par rapport à la phase D qui entoure les sphérules.

11 - Composition selon la revendication 10, caractérisée par le fait que les phases aqueuses D et E sont identiques.

12 - Composition selon l'une des revendications 10 et 11, caractérisée par le fait que la phase aqueuse E ou la phase aqueuse externe D renferme au moins une substance cosmétique hydrosoluble prise dans le groupe formé par les humectants, les agents de brunissage artificiel, les agents de coloration de la peau, les agents anti-solaires, les filtres solaires, les agents anti-perspirants, les déodorants, les astringents, les produits rafraîchissants, les produits toniques, les produits cicatrisants, les produits kératolytiques, les produits dépilatoires, les eaux parfumées, les colorants hydrosolubles, les agents anti-pelliculaires, les agents anti-séborrhéiques, les oxydants, les réducteurs et les extraits de tissus animaux ou végétaux.

13 - Composition selon l'une des revendications 10 ou 11, caractérisée par le fait que la phase aqueuse E ou la phase aqueuse externe D renferme au moins un produit pris dans le groupe formé par les vitamines, les hormones, les enzymes,

les vaccins, les anti-inflammatoires, les antibiotiques et les bactéricides.

14 - Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée par le fait qu'au moins une phase liquide L, non miscible à l'eau, est dispersée dans la phase aqueuse D.

15 - Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait qu'elle contient de 2 à 70% en poids de phase liquide L non miscible à l'eau par rapport au poids total de la composition, la proportion pondérale relative de lipide(s) amphiphile(s) constitutif(s) de sphérules par rapport à la phase liquide non miscible à l'eau dispersée étant comprise entre 0,02/1 et 10/1.

16- Composition selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisée par le fait que la phase liquide L non miscible à l'eau dispersée dans la phase aqueuse D est choisie dans le groupe constitué par les huiles telles que les esters d'acides gras et de polyols, et les esters d'acides gras et d'alcools ramifiés de formule R_5-COOR_6, formule dans laquelle R_5 représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et R_6 représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone, les hydrocarbures tels que l'hexadécane, l'huile de paraffine, le perhydrosqualène ; les carbures halogénés tels que le perfluorodécahydronaphtalène ; la perfluorotributylamine, les polysiloxanes ; les esters d'acides organiques, les éthers et polyéthers.

17- Composition selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisée par le fait que la phase aqueuse D renferme au moins un adjuvant pris dans le groupe formé par les opacifiants, les gélifiants, les arômes, les parfums, les filtres anti-solaires et les colorants.

18 - Composition selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisée par le fait que la phase L renferme au moins un parfum et/ou une ou plusieurs substances actives liposolubles.

19 - Composition selon la revendication 18, caractérisée par le fait que la substance liposoluble est constituée par un filtre anti-solaire, une substance destinée à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles ou un anti-oxydant.