

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
22 décembre 2016 (22.12.2016)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2016/203062 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 8/27 (2006.01) A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/29 (2006.01) A61K 8/06 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01) A61K 8/19 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2016/072726

(22) Date de dépôt international :

23 septembre 2016 (23.09.2016)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1559038 25 septembre 2015 (25.09.2015) FR

(71) Déposant : RHODIA OPERATIONS [FR/FR]; 25 rue de Clichy, 75009 Paris (FR).

(72) Inventeurs : JOURDE, Camille; 11 rue Philibert Lucot, 75013 Paris (FR). BUISSETTE, Valérie; 88, rue de Javel, F-75015 Paris (FR).

(74) Mandataire : SENNINGER, Thierry; 40, rue de la Haie-Coq, 93306 Aubervilliers Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,

DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) :

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))
- sur requête du déposant, avant l'expiration du délai mentionné à l'article 21.2.a)

(54) Title : COSMETIC PHOTOPROTECTION COMPOSITION

(54) Titre : COMPOSITION COSMETIQUE PHOTOPROTECTRICE

(57) Abstract : The invention relates to a cosmetic photoprotection composition comprising particles of cerium oxide functionalised with polyacrylic acid, in combination with particles of titanium oxide or zinc oxide.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition cosmétique photoprotectrice comprenant des particules d'oxyde de cérium fonctionnalisées par de l'acide polyacrylique en combinaison avec des particules d'oxyde de titane ou d'oxyde de zinc.



WO 2016/203062 A1

COMPOSITION COSMETIQUE PHOTOPROTECTRICE

La présente invention concerne une composition cosmétique photoprotectrice
5 comprenant des particules d'oxyde de cérium fonctionnalisées par de l'acide polyacrylique en combinaison avec des particules d'oxyde de titane ou d'oxyde de zinc.

Le problème technique

10 Les matières kératiniques, en particulier la peau, sont quotidiennement exposées à la lumière solaire. Il est connu qu'une exposition prolongée des matières kératiniques à la lumière solaire est susceptible d'induire des troubles cutanés ou encore des dommages superficiels. Les radiations de longueur
15 d'onde comprise entre 280 nm et 400 nm permettent le bronzage de l'épiderme humain et les radiations de longueur d'onde comprise entre 280 et 320 nm, connus sous le nom de rayons UV-B nuisent au développement du bronzage naturel.

Les rayons UV-A de longueur d'onde comprise entre 320 et 400 nm pénètrent
20 plus profondément dans la peau que les rayons UV-B. Les rayons UV-A provoquent un brunissement immédiat et persistant de la peau. Une exposition quotidienne aux rayons UV-A, même de courte durée, dans des conditions normales peut conduire à une dégradation des fibres collagène et de l'élastine qui se traduit par une modification du micro-relief de la peau, l'apparition de
25 rides et une pigmentation irrégulière (tâches brunes, hétérogénéité du teint).

Une protection contre les rayonnements UV-A et UV-B est donc nécessaire. Un produit de photo-protection efficace doit protéger à la fois des rayonnements UV-A et UV-B. Il existe déjà des compositions cosmétiques
30 photoprotectrices filtrant les UV-A et UV-B.

Une composition cosmétique photoprotectrice appréciée est celle qui, après et lors de l'étalement sur la peau, présente une sensation agréable au toucher. Il est également préférable que la décomposition photocatalytique des
35 ingrédients de la composition cosmétique photoprotectrice induite par les particules inorganiques soit minimisée.

La Demanderesse a mis au point un oxyde de cérium fonctionnalisé par de l'acide polyacrylique (PAA) qui peut être utilisé avantageusement comme filtre UV inorganique dans une composition cosmétique photoprotectrice en combinaison avec au moins un autre filtre UV inorganique à base de TiO_2 ou de ZnO qui répond aux exigences ci-dessus décrites.

Brève description de l'invention

Selon un premier objet, l'invention est relative à une composition cosmétique photoprotectrice sous forme d'émulsion comprenant :

- 10 a) l'oxyde de cérium fonctionnalisé tel que décrit plus loin ;
- b) au moins un filtre UV inorganique à base d'oxyde de titane ou d'oxyde de zinc;
- c) éventuellement au moins un filtre UV organique.

15 Plus particulièrement, la composition cosmétique photoprotectrice peut comprendre dans un support physiologiquement acceptable :

- i) au moins une phase aqueuse ;
- ii) au moins une phase huileuse ;
- iii) au moins un système émulsionnant ;
- 20 iv) l'oxyde de cérium fonctionnalisé tel que décrit précédemment ;
- v) au moins un filtre UV inorganique à base d'oxyde de titane ou d'oxyde de zinc ;
- vi) éventuellement au moins un filtre UV organique.

25 Selon un second objet, l'invention est relative à l'utilisation d'oxyde de cérium fonctionnalisé tel que décrit plus loin pour la préparation d'une composition cosmétique photoprotectrice sous forme d'émulsion.

30 Selon un autre objet encore, l'invention est relative à l'utilisation d'une dispersion en phase aqueuse de particules d'oxyde de cérium fonctionnalisé tel que décrit plus loin pour la préparation d'une composition cosmétique photoprotectrice sous forme d'émulsion. L'invention est aussi relative à une composition cosmétique photoprotectrice obtenue à partir d'une telle dispersion.

35 **Figures**

Fig. 1 : photographies de microscopie électronique de particules d'oxyde de cérium fonctionnalisées de l'exemple 1.

Fig. 1bis : photographie de microscopie électronique de particules d'oxyde de cérium non-fonctionnalisées de l'exemple 1.

Fig. 2 : distribution des diamètres des particules d'oxyde de cérium fonctionnalisées de l'exemple 1.

Fig. 3 : courbes d'absorption UV (absorbance vs. longueur d'onde en nm) la composition cosmétique de l'exemple 6 (5%poids d'oxyde de cérium fonctionnalisé de l'exemple 1+5%poids d'oxyde de titane ; courbe 1), de l'exemple 3 (10%poids d'oxyde de cérium fonctionnalisé de l'exemple 1 ; courbe 2) et de l'exemple 9 (10%poids d'oxyde de titane ; courbe 3).

L'art antérieur

US 2009/0162302 décrit une poudre composite comprenant des particules inorganiques et un composé choisi parmi les acides carboxyliques et leurs dérivés, les polymères d'acide carboxylique et leurs dérivés.

WO 00/14017 décrit un procédé de préparation de modification de nanoparticules d'un oxyde métallique, d'un hydroxyde métallique et/ou d'un oxyde-hydroxyde métallique, le métal étant choisi parmi Al, Mg, Ce, Fe, Mn, Co, Ni, Cu, Ti, Zn ou Zr dans lequel on fait réagir un polyacrylate et une solution du métal en présence d'une base de façon à obtenir une précipitation.

WO 03/072663 décrit un sol organique de cérium dont les particules ont une taille d'au plus 200 nm, voire d'au plus 100 nm.

WO 03/099942 décrit une composition à base d'une peinture aqueuse à base de particules d'oxyde de cérium dont la taille est d'au plus 200 nm.

WO 2008/043703 décrit une suspension de particules d'oxyde de cérium dans une phase liquide dont la taille moyenne est d'au plus 200 nm, ces particules étant constituées de particules primaires dont la taille moyenne est d'au plus 100 nm. La suspension peut être utilisée comme filtre UV dans une composition cosmétique. L'exemple 4 décrit une suspension d'oxyde de cérium modifiée par du PAA avec une taille médiane d_{50} de 97 nm..

WO 2010/020466 décrit une suspension de particules d'oxyde de cérium dans une phase liquide, caractérisée en ce que ces particules (particules secondaires)

présentent une taille moyenne d'au plus 200 nm, ces particules secondaires étant constituées de particules primaires dont les tailles mesurées par MET présentent une valeur moyenne d'au plus 150 nm avec un écart type dont la valeur est d'au plus 30% de la valeur de ladite taille moyenne et pour lesquelles

5 le rapport de la taille moyenne mesurée par MET à la taille moyenne mesurée par BET est d'au moins 1,5. L'exemple 2 décrit une suspension d'oxyde de cérium modifiée par du PAA.

JP 2010/090056 décrit une composition cosmétique pouvant contenir des

10 particules minérales du type oxyde de zinc, oxyde de titane ou oxyde de cérium. Les particules de cérium sont différentes de celles de la revendication 1.

US 2013/0189331 décrit une poudre dont la surface est traitée par un produit perfluoré.

15

Aucun de ces documents ne décrit ni ne suggère une composition cosmétique photoprotectrice telle que revendiquée.

Définitions

20 Le terme "photoprotectrice" est utilisé dans la présente demande pour signifier que la composition cosmétique permet, après application sur une matière kératinique, d'empêcher, ou du moins de limiter, la mise en contact d'un rayonnement avec ladite surface par des mécanismes d'absorption et/ou de réflexion et/ou de diffusion du rayonnement UV-A et/ou UV-B.

25

Le diamètre moyen d_{50} correspond au diamètre médian d'une distribution de diamètres des particules (distribution en poids) obtenue à l'aide d'un granulomètre à sédimentation centrifuge. Il s'agit donc de la valeur classiquement employée en statistique pour laquelle sur la courbe cumulative de

30 la distribution, 50% des particules ont un diamètre supérieur à d_{50} et 50% des particules ont un diamètre inférieur à d_{50} . Ce granulomètre sépare les particules en fonction de leur taille par sédimentation centrifuge en milieu liquide, la sédimentation étant stabilisée par un gradient de densité. Les particules sédimentent par centrifugation dans un disque transparent de qualité optique et

35 diffusent un faisceau lumineux. On a utilisé un appareil BI-XDC de la société Brookhaven en suivant les recommandations du constructeur et on a retenu une densité de 7,2 pour l'oxyde de cérium.

L'indice de dispersion de la distribution obtenue par le granulomètre à sédimentation centrifuge est définie par :

$$\sigma/m = (d_{84} - d_{16})/2 d_{50}$$

pour lequel :

- 5 - d_{84} est le diamètre des particules pour lequel 84% des particules ont un diamètre inférieur à d_{84} ;
- d_{16} est le diamètre des particules pour lequel 16% des particules ont un diamètre inférieur à d_{16} .

- 10 Pour les particules primaires, le diamètre moyen (d_{MET}) et l'écart-type (S_{MET}) sont calculés à partir d'une distribution des diamètres déterminés à l'aide de la microscopie électronique par transmission (MET). La méthode consiste à mesurer le diamètre d'au moins 150, de préférence d'au moins 500, particules primaires sur un ou plusieurs cliché(s) de microscopie électronique.
- 15 L'agrandissement du microscope qui est retenu doit permettre de distinguer nettement les particules sur un cliché. L'agrandissement peut être par exemple compris entre 50 000 et 500 000. Le diamètre d'une particule qui est retenu est celui du cercle minimum permettant de circonscrire l'intégralité de l'image de la particule telle qu'elle est visible sur un cliché MET. Le terme "cercle minimum"
- 20 (en Anglais, "minimal enclosing circle") a le sens qui lui est donné en mathématique et représente le cercle de diamètre minimum permettant de contenir un ensemble de points d'un plan. Ne sont retenues que les particules dont au moins la moitié du périmètre est définie. On peut utiliser le logiciel ImageJ pour réaliser plus simplement le traitement ; ce logiciel en libre accès a
- 25 été développé initialement par l'institut américain NIH et est disponible à l'adresse suivante : <http://rsb.info.nih.gov> ou <http://rsb.info.nih.gov/ij/download.html>.

- 30 Après avoir déterminé les diamètres des particules retenus par la méthode ci-dessus, on regroupe lesdits diamètres en plusieurs classes granulométriques allant de 0 à 500 nm, la largeur de chaque classe étant de 1 nm. Le nombre de particules dans chaque classe est la donnée de base pour représenter la distribution en nombre (cumulée). Le diamètre moyen d_{MET} est le diamètre médian de la distribution de diamètres ainsi obtenue (distribution en nombre). Ce
- 35 diamètre médian est celui classiquement employé en statistique tel que 50% des particules (en nombre) prises en compte sur le ou les cliché(s) MET ont un diamètre plus petit que cette valeur et 50% ont un diamètre plus grand que celle-ci. A partir de cette distribution, il est également possible de déterminer l'écart-

type S_{MET} qui a le sens habituel utilisé en mathématique et qui peut être défini comme la racine carrée de la variance :

$$S_{MET} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

n est le nombre de particules primaires prises en compte sur le ou les clichés MEB ;

x_i est le diamètre d'une particule i sur le ou les clichés MEB ;

\bar{x} est le diamètre moyen des n particules primaires, calculé selon la formule $1/n \sum_{i=1}^n x_i$.

10 La surface spécifique est déterminée par adsorption d'azote en application de la méthode Brunauer-Emmet-Teller qui a été décrite dans J. Am. Chem. Soc. 1938, 60, p.309. Le principe de cette méthode est décrite aussi dans ASTM D3663-03. On peut utiliser l'appareil Flowsorb II 2300 de Shimadzu pour déterminer de façon automatisée la surface spécifique BET en suivant les recommandations du

15 constructeur. Il est possible à partir de la surface spécifique BET ainsi mesurée de déterminer un diamètre équivalent noté d_{BET} calculé à partir de la formule suivante :

d_{BET} (en nm) = 6000 / (surface spécifique en m^2/g x masse volumique en g/cm^3).
Pour l'oxyde de cérium, on retient une masse volumique de 7200 kg/cm^3 .

20

Par "émulsion", on entend toute composition macroscopiquement homogène comprenant au moins deux phases non-miscibles entre elles; l'une étant la phase continue dispersante et l'autre étant dispersée dans ladite phase continue sous forme de gouttelettes. Les deux phases sont stabilisées cinétiquement par

25 au moins un système émulsionnant comprenant au moins un tensioactif émulsionnant.

On entend par "système émulsionnant", tout composé ou mélange de composés susceptibles d'augmenter la stabilité cinétique d'une émulsion. Ces composés

30 sont généralement amphiphiles et sont des tensioactifs caractérisés par leur nature plus ou moins hydrophile ou plus ou moins lipophile qui déterminera leur aptitude à stabiliser des émulsions directes ou des émulsions inverses. Ils sont classés notamment par leur HLB selon la méthode de calcul de Griffin W. C. dans le document "Classification of Surface Active Agents by HLB, Journal of the

35 Society of Cosmetic Chemists 1949, 311, 1" et dans le document "Calculation of

HLB of Non Ionic Surfactants, Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1954, 249, 5". Le calcul du HLB selon cette méthode de calcul se fait selon l'équation:

$$\text{HLB} = 20 \times \text{Mh}/\text{M}$$

5 où Mh est la masse molaire de la partie hydrophile du tensioactif et M la masse moléculaire totale de la molécule.

Description détaillée de l'invention

S'agissant de l'oxyde de cérium fonctionnalisé, celui-ci est composé de particules d'oxyde de cérium (particules secondaires) de diamètre moyen d_{50} mesuré par un granulomètre par centrifugation compris entre 35 et 300 nm, fonctionnalisées par de l'acide polyacrylique (PAA) dont la masse moléculaire moyenne en poids M_w est comprise entre 1500 et 4000 g/mol, de préférence entre 1800 et 2200 g/mol, lesdites particules secondaires étant formées de particules primaires agrégées, présentant un diamètre moyen d_{MET} compris entre 15 25 et 110 nm et un écart-type S_{MET} inférieur à 30% dudit diamètre moyen, d_{MET} et S_{MET} étant calculés à partir d'une distribution de diamètres déterminés à l'aide de la microscopie électronique par transmission (MET).

20 Il est également possible d'utiliser un PAA comprenant de 15 à 60, de préférence de 20 à 30, motifs acide acrylique polymérisés.

L'expression "fonctionnalisé par du PAA" utilisée dans la présente demande pour décrire les particules signifie que le PAA est adsorbé à la surface de ces particules. Cette modification est obtenue lorsque le PAA interagit par 25 l'intermédiaire de liaisons chimiques et/ou physiques avec les groupements chimiques à la surface des particules.

La fonctionnalisation par le PAA modifie la gamme de pH dans laquelle la dispersion est stable. En effet, la dispersion de l'oxyde de cérium non-fonctionnalisé, préparée par le procédé décrit ci-dessous est stable pour un pH < 30 6. La dispersion de l'oxyde de cérium fonctionnalisé est quant à elle stable pour un pH > 3, voire mieux > 4. La dispersion selon l'invention présente de préférence un pH compris entre 5,0 et 9,5. Les compositions cosmétiques présentent quant à elles généralement un pH compris entre 4 et 8, de sorte que 35 l'oxyde de cérium fonctionnalisé est bien adapté. Il a été constaté également que les particules d'oxyde de cérium fonctionnalisées peuvent se distribuer à la fois dans la phase huileuse ou en bordure des gouttellettes d'huile et dans la phase aqueuse de l'émulsion.

Selon une caractéristique importante, les particules primaires sont fines et présentent une distribution de diamètres homogène. Ceci peut être mis en évidence à l'aide de l'écart-type S_{MET} qui est inférieur à 30% du diamètre moyen d_{MET} ($S_{MET} < 30\% \times d_{MET}$). Il peut être de préférence inférieur à 25%, plus particulièrement inférieur à 20%, dudit diamètre d_{MET} . Ce caractère homogène est visible sur les clichés des figures 1 et 1bis.

Les particules d'oxyde de cérium, fonctionnalisées ou non, peuvent présenter, notamment sur les clichés MET, une forme polygonale. Cette forme est régulière. Selon un autre mode de réalisation, la distribution des diamètres d_{MET} des particules primaires est une monopopulation.

La surface spécifique selon la méthode BET de l'oxyde de cérium avant fonctionnalisation est de préférence comprise entre 7 et 45 m^2/g . Les particules d'oxyde de cérium, fonctionnalisées et non-fonctionnalisées, peuvent présenter un d_{BET} compris entre 18,5 et 119,0 nm.

Selon un mode de réalisation, les particules secondaires présentent plus particulièrement un diamètre moyen d_{50} compris entre 35 et 100 nm et les particules primaires présentent un diamètre d_{MET} d'environ 30 nm ou compris entre 25 et 40 nm. Pour ce mode de réalisation, les particules d'oxyde de cérium, fonctionnalisées et non-fonctionnalisées, peuvent présenter un d_{BET} compris entre 25 et 35 nm.

Selon un autre mode de réalisation, les particules secondaires présentent plus particulièrement un diamètre moyen d_{50} compris entre 75 et 200 nm et les particules primaires présentent un diamètre d_{MET} d'environ 60 nm ou compris entre 60 et 120 nm. Pour ce mode de réalisation, les particules d'oxyde de cérium, fonctionnalisées et non-fonctionnalisées, peuvent présenter un d_{BET} compris entre 60 et 69 nm.

Le diamètre moyen d_{50} dépend de la taille des particules primaires qui composent les particules secondaires ainsi que du degré d'agglomération de celles-ci. Le degré d'agglomération dépend quant à lui du procédé utilisé pour la préparation d'une part des particules d'oxyde de cérium non fonctionnalisées et d'autre part, du procédé pour modifier la surface des particules.

Selon un mode de réalisation, la distribution de diamètres des particules secondaires est étroite et présente un indice de dispersion (σ/m) inférieur à 0,50, de préférence inférieur à 0,35. Une distribution étroite est susceptible de conduire à une meilleure dispersibilité et à un meilleur toucher de la composition cosmétique, une fois celle-ci appliquée sur la peau.

L'oxyde de cérium fonctionnalisé peut être utilisé sous forme d'une poudre sèche. De préférence, il est utilisé sous forme d'une dispersion dans une phase aqueuse dont le pH peut être compris entre 5,0 et 9,5. La phase aqueuse contient de l'eau et éventuellement au moins un solvant organique soluble ou miscible dans l'eau. Il est ainsi possible d'utiliser directement cette dispersion lors de la préparation de la composition cosmétique. L'utilisation d'une poudre sèche nécessite une étape de redispersion et présente le risque de conduire à des agrégats.

Suivant le pH de la dispersion, le PAA est sous forme acide ou basique ou bien en partie sous forme acide et basique. Le contre-anion des groupements acides du PAA peut être par exemple K^+ , Na^+ ou NH_4^+ .

La proportion d'oxyde de cérium fonctionnalisé dans la dispersion peut varier dans une large gamme, par exemple entre 1 et 60% en poids, voire entre 1 et 40% en poids, par rapport à l'ensemble de la dispersion.

S'agissant du procédé de préparation de la dispersion de l'oxyde de cérium fonctionnalisé, celui-ci consiste à mettre d'abord en contact une dispersion dans l'eau d'oxyde de cérium avec une solution de PAA dans l'eau. Le pH de la dispersion comprenant l'oxyde de cérium et le PAA est généralement compris entre 3 et 4. Puis, on remonte le pH de la dispersion comprenant l'oxyde de cérium et le PAA à l'aide d'une base jusqu'à un pH compris entre 5,0 et 9,5. On peut utiliser comme base NaOH, KOH ou NH_4OH .

Le temps de contact peut varier entre 10 min et 2 heures, il peut être par exemple compris entre 20 et 40 min.

La dispersion d'oxyde de cérium dans l'eau est obtenue à partir d'une solution de Ce^{III} et de Ce^{IV} selon le procédé décrit plus loin. A l'issue de ce procédé, la dispersion obtenue présente un pH < 7, dans une gamme de pH allant de 1 à 6 (dispersion acide). Il est possible d'utiliser directement cette dispersion acide

(voir l'exemple 1 où la dispersion est à un pH de 5,1). Il est aussi possible dans une étape préalable à la mise en contact avec le PAA, d'ajouter une base à la dispersion acide jusqu'à faire précipiter les particules d'oxyde de cérium, puis de séparer les particules solides du milieu liquide. La précipitation se produit aux
5 alentours d'un pH proche de 7, voire supérieur à 7. L'étape de séparation peut être éventuellement suivie d'une étape de lavage des particules avec de l'eau. La remise en dispersion des particules après filtration et l'éventuel lavage conduit à une dispersion basique (pH > 7). Le pH de cette dispersion peut être compris entre 7 et 8. Il est également possible d'utiliser cette dispersion basique.

10

Selon un mode de réalisation, la dispersion d'oxyde de cérium (acide ou basique) est ajoutée sous agitation à la solution de PAA. Selon un autre mode de réalisation, la solution de PAA est ajoutée sous agitation à la dispersion d'oxyde de cérium (acide ou basique).

15

Selon un mode de réalisation, on peut soumettre la dispersion obtenue après la mise en contact de la dispersion d'oxyde de cérium et du PAA et remontée du pH, à du cisaillement pour désagglomérer les particules. Cette étape permet de désagglomérer les particules qui se seraient agglomérées à l'une des étapes
20 précédentes. A cette étape, on peut utiliser par exemple un broyeur à jet par voie humide (en anglais : "wet jet mill").

20

Le PAA ajouté ne se fixe pas intégralement à la surface des particules. En effet, seule une partie du PAA s'adsorbe à la surface des particules d'oxyde de cérium et l'autre partie reste en solution. La quantité fixée dépend de la surface
25 spécifique et de l'état de surface de l'oxyde de cérium. Des essais ont montré que pour une meilleure stabilité de la dispersion, la quantité de PAA (exprimée en mg de PAA par g d'oxyde de cérium) à ajouter est de préférence d'au moins $0,87 \times S_{BET}$ où S_{BET} désigne la surface spécifique en m^2/g de l'oxyde de cérium avant modification. On pourra par exemple ajouter une quantité comprise entre
30 $0,87 \times S_{BET}$ et $1 \times S_{BET}$. La dispersion en phase aqueuse utilisable pour la préparation de la composition cosmétique photoprotectrice peut donc comprendre les particules d'oxyde de cérium fonctionnalisées telles que décrites précédemment et du PAA libre. Suivant le pH de la dispersion en phase
35 aqueuse, ce qui a été décrit précédemment pour le PAA adsorbé reste vrai pour le PAA libre à savoir que le PAA libre est sous forme acide ou basique ou bien en partie sous forme acide et basique selon le pH de la dispersion en phase aqueuse.

30

35

S'agissant du procédé de préparation de la dispersion d'oxyde de cérium utilisée à la 1^{ère} étape du procédé précédent, celui-ci est décrit dans la demande internationale WO 2008/043703. Ce procédé comprend les étapes
5 suivantes :

- (a) on prépare une solution d'un sel de cérium III qui comprend en outre du cérium IV;
- (b) on met en contact sous atmosphère inerte cette solution avec une base ce par quoi on obtient un précipité;
- 10 - (c) on soumet le milieu obtenu à l'étape précédente à un traitement thermique sous atmosphère inerte, au moins une des étapes (a), (b) ou (c) étant conduite en présence d'ions nitrates;
- (d) on effectue successivement mais dans un ordre quelconque une acidification et un lavage du milieu ainsi obtenu, ce par quoi on obtient la
15 dispersion.

La première étape (a) du procédé ci-dessus consiste donc à préparer une solution de départ qui est une solution d'un sel de Ce^{III} . Comme sels de cérium III, on peut utiliser plus particulièrement le nitrate, le chlorure, le sulfate ou le
20 carbonate de cérium III ainsi que des mélanges de ces sels comme des mixtes nitrate/chlorure. D'une manière connue cette solution de départ doit présenter l'acidité convenable pour que le cérium soit bien entièrement présent en solution. La solution de départ comprend en outre du Ce^{IV} . Le Ce^{IV} est apporté par un sel qui peut être par exemple le nitrate de Ce^{IV} . La quantité de Ce^{IV} est telle que le
25 rapport molaire (Ce^{IV} / Ce^{III}) dans la solution de départ soit compris entre 1/90 000 et 1/50, voire entre 1/80 000 et 1/1000, selon la taille moyenne souhaitée.

La solution de départ préparée à l'étape (a) peut être préalablement dégazée par bullage d'un gaz inerte. Par "gaz inerte" ou "atmosphère inerte", on entend pour
30 la présente description une atmosphère ou un gaz exempt d'oxygène, le gaz pouvant être par exemple de l'azote ou de l'argon.

La seconde étape (b) du procédé consiste à faire réagir la solution de départ avec une base. Comme base, on peut utiliser notamment les produits du type
35 hydroxyde. On peut citer les hydroxydes d'alcalins ou d'alcalino-terreux et l'ammoniaque. On peut aussi utiliser les amines secondaires, tertiaires ou quaternaires. Toutefois, les amines et l'ammoniaque sont préférées dans la mesure où cela permet de diminuer les risques de pollution par les cations

alcalins ou alcalino-terreux. La base peut aussi être préalablement dégazée par bullage d'un gaz inerte. Pour conduire la réaction de la seconde étape du procédé, la mise en contact peut se faire dans un ordre quelconque d'introduction des réactifs. Toutefois, il est préférable d'introduire la solution de
5 départ dans un milieu contenant la base. Cette seconde étape doit être conduite sous atmosphère inerte, soit dans un réacteur fermé soit dans un réacteur semi-fermé avec balayage par le gaz inerte. La mise en contact se fait généralement dans un réacteur agité. Cette seconde étape est généralement effectuée à température ambiante (20-25°C) ou à une température d'au plus 50°C.

10

La troisième étape (c) du procédé est un traitement thermique du milieu réactionnel obtenu à l'issue de l'étape précédente. Ce traitement consiste à chauffer le milieu et à le maintenir à une température qui est généralement d'au plus 95°C et plus particulièrement comprise entre 60°C et 95°C. La durée de ce
15 traitement peut être comprise entre quelques minutes et quelques heures. Ce traitement est effectué aussi sous atmosphère inerte, ce qui a été décrit au sujet de cette atmosphère pour la seconde étape s'appliquant de même ici.

20

Selon une caractéristique du procédé de l'invention, au moins une des étapes (a), (b) ou (c) doit être conduite en présence d'ions nitrates. Généralement, les ions nitrates sont apportés par l'addition d'acide nitrique, plus particulièrement à l'étape (a), lors de la préparation de la solution de cérium III. La quantité d'ions nitrates, exprimée par le rapport molaire $\text{NO}_3^-/\text{Ce}^{3+}$ est généralement comprise entre 1/3 et 5.

25

La dernière étape du procédé, étape (d), comprend en fait deux opérations successives qui peuvent être effectuées dans un ordre quelconque. Ces opérations sont d'une part une acidification et d'autre part un lavage. On va décrire ci-dessous plus précisément ces opérations dans le cas d'un
30 enchaînement acidification puis lavage. L'acidification a lieu généralement après refroidissement du milieu obtenu à l'issue de l'étape (c) par addition d'un acide. On peut utiliser tout acide minéral ou organique. On utilise plus particulièrement l'acide nitrique. La quantité d'acide ajoutée est telle que le pH du milieu après acidification soit compris entre 1 et 5. Cette opération peut être conduite à l'air, il
35 n'est plus nécessaire d'opérer sous atmosphère inerte à ce stade du procédé.

L'acidification est suivie d'un lavage qui a pour but d'éliminer de la suspension les espèces solubles, essentiellement des sels. Le lavage peut se faire de

différentes manières avec ou sans séparation solide/liquide. On peut ainsi l'effectuer en séparant les particules solides de la phase liquide par exemple par filtration frontale, décantation ou centrifugation. Le solide obtenu est remis ensuite en suspension dans une phase aqueuse. On peut aussi procéder par

5 filtration tangentielle. Ce lavage peut être éventuellement renouvelé si nécessaire par exemple jusqu'à l'obtention d'une conductivité donnée de la suspension, la conductivité mesurant le taux d'impuretés présentes dans cette suspension. Comme indiqué plus haut, l'ordre des opérations peut être inversé

10 par rapport à ce qui vient d'être décrit. Ainsi, à l'issue de l'étape (c) et, là aussi, généralement après refroidissement du milieu obtenu, on peut alors procéder à un lavage de la manière décrite ci-dessus. A l'issue du lavage, on effectue ensuite l'acidification du milieu obtenu.

On obtient à l'issue de l'étape (d) la dispersion d'oxyde de cérium qui doit être

15 fonctionnalisée.

Un second mode de réalisation du procédé va maintenant être décrit. Ce second mode diffère du premier uniquement par la première étape. Cette première étape consiste à préparer une solution d'un sel de Ce^{III} qui comprend en outre de l'eau

20 oxygénée. Ce qui a été décrit plus haut sur la nature du sel de Ce^{III} s'applique de même ici. La quantité de solution de H_2O_2 est telle que le rapport molaire (H_2O_2/Ce^{III}) dans la solution de sel de cérium soit compris entre 1/10000 et 1/100. La suite du procédé selon ce second mode se déroule comme décrit plus haut pour le premier mode c'est-à-dire que l'on met en contact sous atmosphère inerte

25 avec une base la solution de la première étape, on effectue un traitement thermique sous atmosphère inerte et on acidifie et lave le milieu ainsi obtenu (étapes (b), (c) et (d) telles que décrites plus haut avec présence d'ions nitrates à au moins une des étapes (a) (b) et (c)). Ce qui a été décrit précédemment pour l'ensemble de ces étapes ultérieures et pour le premier mode de réalisation du

30 procédé s'applique donc de même ici pour le second mode.

La dispersion d'oxyde de cérium non modifié peut être une dispersion de marque Zenus commercialisée par la société Solvay.

35 **S'agissant de la composition cosmétique photoprotectrice**, celle-ci est obtenue à partir de la dispersion en phase aqueuse des particules d'oxyde de cérium fonctionnalisé. Elle se présente sous forme d'une émulsion et elle comprend :

- a) l'oxyde de cérium fonctionnalisé tel que décrit précédemment ;
- b) au moins un filtre UV inorganique à base d'oxyde de titane ou d'oxyde de zinc;
- c) éventuellement au moins un filtre UV organique.

5

La composition cosmétique photoprotectrice peut comprendre dans un support physiologiquement acceptable :

- i) au moins une phase aqueuse ;
- ii) au moins une phase huileuse ;
- 10 iii) au moins un système émulsionnant ;
- iv) l'oxyde de cérium fonctionnalisé tel que décrit précédemment ;
- v) au moins un filtre UV inorganique à base d'oxyde de titane ou d'oxyde de zinc;
- vi) éventuellement au moins un filtre UV organique.

- 15 L'émulsion peut être du type huile-dans-eau (c'est-à-dire un support cosmétiquement acceptable constitué d'une phase continue dispersante aqueuse et d'une phase discontinue dispersée huileuse) ou du type eau-dans-huile (c'est-à-dire un support cosmétiquement acceptable constitué d'une phase continue dispersante huileuse et d'une phase discontinue dispersée aqueuse). Il
- 20 peut s'agir aussi d'une émulsion multiple par exemple du type eau-dans-huile-dans-eau ou huile-dans-eau-dans-huile.

La phase aqueuse de la composition cosmétique contient de l'eau, et éventuellement d'autres solvants organiques solubles ou miscibles dans l'eau.

- 25 Les solvants solubles ou miscibles dans l'eau comprennent les monoalcools à chaîne courte par exemple en C₁-C₄ comme par exemple l'éthanol ou l'isopropanol; les diols ou les polyols comme par exemple l'éthylène glycol, le 1,2-propylène glycol, le 1,3-butylène glycol, l'hexylèneglycol, le diéthylèneglycol, le dipropylène glycol, le 2-éthoxyethanol, le diéthylène glycol monométhyléther,
- 30 le triéthylène glycol monométhyléther, le glycérol, et le sorbitol, et leurs mélanges. Selon un mode préféré de réalisation, on pourra utiliser plus particulièrement l'éthanol, le propylèneglycol, la glycérine, et leurs mélanges.

- 35 La phase huileuse de la composition cosmétique comprend un ou plusieurs corps gras, ces corps gras pouvant être constitués par une huile ou une cire ou leurs mélanges. Par huile, on entend un composé liquide à température ambiante. Par cire, on entend un composé solide ou substantiellement solide à température ambiante, et dont le point de fusion est généralement supérieur à 35°C. L'huile peut être avantageusement choisie dans le groupe constitué des

huiles minérales ; huiles naturelles telles que par exemple l'huile de ricin ; huiles végétales telles que par exemple l'huile d'amande douce, de macadamia, de pépin de cassis, de jojoba ; huiles synthétiques telles que par exemple le perhydrosqualène, les alcools, les acides ou les esters gras ; huiles de silicone.

- 5 Parmi les esters gras, on peut citer le benzoate d'alcool en C₁₂-C₁₅, le palmitate d'octyle, le lanolate d'isopropyle, les triglycérides dont ceux des acides caprique ou caprylique.

10 Le système émulsionnant comprend au moins un tensioactif qui peut être anionique, cationique, non ionique ou amphotère ou un mélange de ces composés et éventuellement au moins un co-tensioactif. Le système émulsionnant est choisi selon la nature de l'émulsion. La proportion de tensioactif et de co-tensionactif varie généralement de 0,3 à 20% en poids de la composition cosmétique.

15

Dans la composition cosmétique, le PAA est sous forme acide ou basique ou bien en partie sous forme acide et basique. Le contre-anion des groupements acides du PAA peut être par exemple K⁺, Na⁺ ou NH₄⁺.

20 La nature et la quantité de chaque filtre UV utilisé dans la composition cosmétique sont sélectionnés en fonction du facteur de protection solaire recherché, ainsi que de la nature de l'émulsion et de ses ingrédients. La proportion en poids de l'oxyde de cérium fonctionnalisé peut varier de 0,5 à 40%, de préférence de 1 à 30%, voire de 1 à 10%, du poids total de la composition
25 cosmétique (proportion X). La proportion en poids du filtre UV inorganique à base d'oxyde de titane ou de zinc peut varier de 0,5 à 40%, de préférence de 1 à 30% du poids total, voire de 1 à 10%, de la composition cosmétique (proportion Y). La proportion totale des filtres UV inorganiques est de préférence limitée à 40%, voire 30%, du poids total de la composition cosmétique. Le filtre UV
30 organique éventuellement présent dans la composition cosmétique représente de 0,1 à 30%, de préférence de 1 à 25%, du poids total de la composition cosmétique.

35 Le filtre UV organique peut être choisi parmi les filtres organiques hydrosolubles, les filtres organiques liposolubles ou insolubles dans les solvants couramment utilisés dans les compositions photoprotectrices. Parmi les filtres UV organiques, on peut distinguer les filtres UVB qui absorbent le rayonnement UV sur une plage de longueur d'onde comprise entre 280 et 320nm et les filtres UVA qui

absorbent entre 320 et 400 nm. Les filtres organiques sont pour la plupart liposolubles. Les filtres UVB les plus couramment utilisés sont les cinnamates, les benzotriazoles, les salicylates, l'octocrylène, l'acide phénylbenzimidazol sulfonique, l'éthylhexyl triazone, le diéthylhexyl butamido triazone, les dérivés de
5 camphre, les benzophénones. Les filtres UVA couramment utilisés sont le dibenzoylméthane, le diéthylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, le téréphtalylidene dicamphor acid. Il est possible aussi d'utiliser des filtres organiques à large spectre : le bis-éthylhexyloxyphenol méthoxyphényl triazine (Tinosorb S[®]) et le méthylène bisbenzotriazolyl tétraméthylbutylphénol (Tinosorb
10 M[®]) qui ont la particularité de couvrir un large spectre d'absorption en UVB et UVA.

Il peut notamment être choisi parmi les dérivés cinnamiques ; les anthranilates ; les dérivés salicyliques ; les dérivés de dibenzoylméthane, notamment
15 l'avobenzone ; les dérivés du camphre ; les dérivés de la benzophénone ; les dérivés de β,β -diphénylacrylate; les dérivés de triazine ; les dérivés de benzotriazole; les dérivés de benzalmalonate notamment ceux cités dans le brevet US 5,624,663 ; les dérivés de benzimidazole ; les imidazolines ; les dérivés bis-benzoazole tels que décrits dans les brevets EP 669323 et US
20 2,463,264; les dérivés de l'acide p-aminobenzoïque (PABA) ; les dérivés de méthylène bis-(hydroxyphényl benzotriazole) tels que décrits dans US 5,237,071, US 5,166,355, GB 2303549, DE 19726184 et EP 893119; les dérivés de benzoxazole tels que décrits dans EP 0832642, EP 1027883, EP 1300137 et DE 10162844 ; les polymères filtres et silicones filtres tels que ceux décrits
25 notamment dans la demande WO 93/04665 ; les dimères dérivés d' α -alkylstyrène tels que ceux décrits dans DE 19855649; les 4,4-diarylbutadiènes tels que décrits dans EP 0967200, DE 19746654, DE 19755649, EP-A-1008586, EP 1133980 et EP133981; les dérivés de mérocyanine tels que ceux décrits dans WO 04/006878, WO 05/058269 et WO 06/032741 et leurs mélanges ; les
30 indanylène décrits dans EP-A-0823418, EP-A-1341752 et leurs mélanges. Il pourra être choisi aussi parmi les filtres UV organiques décrits dans les exemples.

A titre d'exemples de filtres UV organiques utilisables, on peut citer les
35 composés suivants : 1-(4-méthoxyphényl)-3-(4-tert-butylphényl)propane-1,3-dione (ou avobenzone) ; [(3Z)-3-[[4-[(Z)-[7,7-diméthyl-2-oxo-1-(sulfométhyl)-3-bicyclo[2.2.1]heptanylidène]méthyl]phényl]méthylidène]-7,7-diméthyl-2-oxo-1-bicyclo[2.2.1]heptanyl]méthanesulfonic acid ; 2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-méthyl-

- 6-[2-méthyl-3-[1,3,3,3-tétraméthyl-1-[(triméthylsilyl)oxy]-1-disiloxanyl]propyl]phénol ; 2-éthylhexyl 2-cyano-3,3-diphényl-2-propénoate (ou octocrylène) ; 3,3,5-triméthylcyclohexyl 2-hydroxybenzoate (ou homosalate) ; acide 2-phényl-3H-benzimidazole-5-sulfonique acid (ou insulizole) ; (RS)-2-éthylhexyl (2E)-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-énoate (ou octinoxate) ; 2-éthylhexyl 4-(diméthylamino)benzoate (ou octyldiméthyl PABA) ; 2,2'-[6-(4-méthoxyphényl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl] bis{5-[(2-éthylhexyl)oxy]phénol} (ou bemotrizinol) ; bis-éthylhexyloxyphénol méthoxyphényl triazine ; éthylhexyl triazone ; acide téréphtalylidène dicamphor sulfonique (ou Mexoryl SX) ; drometrizole trisiloxane (ou Mexoryl XL) ; 3-(4'-méthylbenzylidène)-dl-camphor (ou Eusolex 6300) ; 3-benzylidenecamphor (ou Mexoryl SD) ; N,N,N-triméthyl-4-(2-oxoborn-3-ylideneméthyl)anilinium methylsulfate ; ethoxylated éthyl 4-aminobenzoate. On peut également utiliser le Tinosorb M® (méthylène bis-benzotriazolyl tétraméthylbutyl-phénol) qui est un filtre organique de forme solide, ni liposoluble, ni hydrosoluble, et qui se disperse dans la composition cosmétique. Ce filtre UV organique se caractérise par une absorption semblable à celui des autres filtres organiques mais aussi par sa propriété de réfléchir et de diffuser la lumière comme un filtre inorganique.
- 20 Le filtre UV inorganique à base de TiO_2 ou de ZnO se présente quant à lui sous forme de particules d'oxyde de zinc ou de titane. Le diamètre médian d_{50} de ces particules peut être inférieur à 400 nm. La taille des particules primaires de TiO_2 déterminée par rayons X est de préférence inférieure à 40 nm. La taille des particules primaires de ZnO peut quant à elle être inférieure à 100 nm.
- 25 Les particules peuvent avoir subi un traitement de surface de nature chimique, électronique, mécano-chimique et/ou mécanique avec des composés tels que des aminoacides, de la cire d'abeille, des acides gras, des alcools gras, des tensio-actifs anioniques, des lécithines, des sels de sodium, potassium, zinc, fer ou aluminium d'acides gras, des alcoxydes métalliques (de titane ou d'aluminium), du polyéthylène, des silicones, des protéines (collagène, élastine), des alcanolamines, des oxydes de silicium, des oxydes métalliques ou de l'hexamétaphosphate de sodium.
- 30
- 35 L'oxyde de titane peut être recouvert de silice. La proportion de silice peut varier de 8 à 30% en poids, plus particulièrement de 12 à 20% en poids, de l'ensemble oxyde de titane+silice. La couche de silice recouvrant l'oxyde de titane peut être obtenue à l'aide d'un procédé sol-gel par mise en contact à une température

proche de 80°C et à un pH de l'ordre de 6-7 d'une solution de silicate et d'une dispersion de particules d'oxyde de titane. Un procédé de préparation d'oxyde de titane recouvert de silice est décrit dans la demande US 2006/0194057, notamment dans les exemples 2a, 2b et 2c.

5

L'oxyde de titane peut être éventuellement dopé par au moins un métal de transition tel que par exemple le fer ou le manganèse. On pourra se référer à la demande WO 2015/0876637 par exemple.

10 L'oxyde de titane peut être sous forme amorphe ou cristallisé. Il peut être majoritairement sous forme rutilé et/ou anatase. La forme rutilé est préférée pour une meilleure photostabilité de la composition cosmétique photoprotectrice.

A titre d'exemples d'oxyde de titane, on peut citer les produits suivants qui sont
15 commerciaux : MT-100TV, MICROTITANIUM DIOXIDE MT 500 B ou MICROTITANIUM DIOXIDE MT600 B de la société Tayca ; "oxyde transparent PW" de la société Wacker ; Tioveil AQ de la société Tioxide. Il peut s'agir aussi des oxydes de titane suivants commercialisés par la société Merck : Eusolex T-
20 2000, EusolexT-AQUA, EusolexT-AVO tel que décrit dans les exemples ou EusolexT-OLEO.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition cosmétique comprend un oxyde de titane recouvert de silice comme filtre UV inorganique autre que l'oxyde de cérium fonctionnalisé.

25

La composition cosmétique photoprotectrice peut comprendre d'autres additifs usuels dans le domaine cosmétique. Il peut s'agir par exemple de vitamines ou de leurs précurseurs ou dérivés, de matières colorantes, d'épaississants, d'émollients, d'antioxydants, de parfums, d'agents gélifiants ou d'agents
30 matifiants.

combinaison des filtres UV inorganiques

La composition cosmétique photoprotectrice combine donc deux filtres UV inorganiques. La Demanderesse a constaté qu'il est possible de combiner les
35 deux filtres UV inorganiques de façon à réduire la quantité totale des filtres inorganiques sans dégrader l'absorption UV. Ainsi, la composition cosmétique selon l'invention peut présenter une absorption UV dans la gamme 290-400 nm supérieure à une composition cosmétique photoprotectrice comprenant

exactement et dans les mêmes proportions en poids les mêmes ingrédients autres que les filtres UV inorganiques mais ne comprenant comme filtre UV inorganique que le filtre UV inorganique à base d'oxyde de titane ou d'oxyde de zinc dans une proportion en poids% (X+Y).

5

Autrement dit, pour les deux compositions 1 et 2 suivantes :

- composition 1 : composition cosmétique photoprotectrice comprenant X%poids d'oxyde de cérium fonctionnalisé et Y%poids du filtre UV inorganique autre que l'oxyde de cérium fonctionnalisé ;

10

- composition 2 : composition cosmétique photoprotectrice comprenant (X+Y)%poids du filtre UV inorganique autre que l'oxyde de cérium fonctionnalisé,

on a : $\text{absorbance}_{290-400 \text{ nm}}$ pour la composition 1 > $\text{absorbance}_{290-400 \text{ nm}}$ de la composition 2.

15

Dans le cas où la composition cosmétique comprend plus d'un filtre UV inorganique autre que l'oxyde de cérium fonctionnalisé, il est possible d'obtenir le même effet. Dans ce cas, on peut noter Y_i la proportion en poids en % de chaque filtre UV inorganique noté UV_i autre que l'oxyde de cérium fonctionnalisé, i étant un nombre entier supérieur à 2 ($i > 2$). La proportion en poids des filtres UV inorganiques autres que l'oxyde de cérium fonctionnalisé est donc $Y\% \text{poids} = \sum Y_i$ représentant la proportion totale de tous les filtres UV inorganiques autres que l'oxyde de cérium fonctionnalisé :

20

- composition 1 : composition cosmétique photoprotectrice comprenant X%poids d'oxyde de cérium fonctionnalisé et $Y_i\% \text{poids}$ de chaque filtre UV inorganique UV_i autre que l'oxyde de cérium fonctionnalisé ;

25

- composition 2 : composition cosmétique photoprotectrice comprenant $(X + Y_i / \sum Y_i + Y_i)\% \text{poids}$ de chaque filtre UV inorganique UV_i autre que l'oxyde de cérium fonctionnalisé,

30

on a : $\text{absorbance}_{290-400 \text{ nm}}$ pour la composition 1 > $\text{absorbance}_{290-400 \text{ nm}}$ de la composition 2. Les absorbances sont mesurées selon la norme ISO 24443 (édition 2012-06-01).

35

L'émulsion peut être stable lorsque la composition est soumise à chacun des tests suivants :

4 semaines, 4°C
4 semaines, température ambiante

4 semaines, 40°C
10 jours, 50°C
1 semaine, cycles: 12h à +20°C, puis 12h à -10°C
1 semaine, cycles: 12h à +40°C, puis 12h à -10°C

On entend par "émulsion stable" le fait que l'émulsion ne se déstructure pas.

5 L'absorbance est obtenue sur un film mince de la composition cosmétique
 10 déposé sur une plaque de PMMA dont une face est de rugosité contrôlée qui
 doit être transparente et non fluorescente. Les produits sont appliqués sur la
 face rugueuse. La rugosité de la plaque est telle que définie dans la norme ISO
 24443 (édition 2012-06-01) : rugosité arithmétique R_a compris entre 4,535 et
 5,170 μm ; profondeur minimale des vallées R_v compris entre 12,414 et
 13,669 μm ; pente moyenne du profil R_{dq} comprise entre 9,833 et 12,411° ; A_1
 15 compris entre 195,244 et 284,256 $\mu\text{m}^2/\text{mm}$; SS_c compris entre 0,020 et 0,046 ;
 V_w compris entre $4,248 \cdot 10^{-7}$ et $1,663 \cdot 10^{-6}$ mL/mm². Ces paramètres sont définis
 dans le Tableau I de l'article "Sandblasting to Improve the Reproducibility of In
 vitro Sunscreen Evaluation" Cosmetics & Toiletries, Science Applied, S. Miksa,
 D. Lutz, C. Guy, 20 mars 2014.

20 La composition cosmétique peut être préparée en mélangeant la phase aqueuse
 comprenant l'oxyde de cérium fonctionnalisé et la phase huileuse comprenant le
 filtre UV inorganique autre que l'oxyde de cérium fonctionnalisé et en soumettant
 le mélange ainsi obtenu à du cisaillement. Le terme "cisaillement" signifie que
 l'énergie mécanique libérée par le mobile d'agitation et qui est appliquée au
 mélange permet la création de gouttelettes cinétiquement stables. Ces
 gouttelettes sont celles de la phase aqueuse ou de la phase huileuse selon la
 nature de l'émulsion.

25

Selon un mode de réalisation, on ajoute sous cisaillement et par portions la
 phase aqueuse à la phase huileuse.

30 En présence d'ingrédients solides à la température ambiante, il peut être
 nécessaire de liquéfier la phase huileuse par un réchauffage. Le cisaillement
 peut être obtenu à l'aide d'un appareil de type ultra-turrax. L'homme du métier
 pourra utiliser le procédé décrit dans les exemples 6 à 9.

Selon un autre objet, l'invention est relative à l'utilisation de l'oxyde de cérium fonctionnalisé tel que décrit précédemment, pour la préparation d'une composition cosmétique photoprotectrice sous forme d'émulsion, en particulier sous forme une émulsion stable. Selon un autre objet encore, l'invention est relative à l'utilisation d'une dispersion aqueuse de l'oxyde de cérium fonctionnalisé tel que décrit précédemment, pour la préparation d'une composition cosmétique photoprotectrice sous forme d'émulsion, en particulier sous forme une émulsion stable.

10 **Exemples**

Exemple 1 : préparation d'une dispersion d'oxyde de cérium fonctionnalisé

On a utilisé une dispersion d'oxyde de cérium commercialisée sous la marque Zenus[®] HC60 (oxyde de cérium non fonctionnalisé). Les caractéristiques du lot utilisé sont les suivantes :

- 15 - il s'agit d'une dispersion acide dont le pH est d'environ 5,1 ;
- proportion en poids d'oxyde de cérium: 30% ;
- d_{50} (granulomètre à sédimentation centrifuge BI-XDC de Brookhaven ; densité de 7,2 pour l'oxyde de cérium) : 87,0 nm ;
- σ/m (BI-XDC)= 0,33 ;
- 20 - $d_{16} = 70$ nm ; $d_{84} = 128$ nm ;
- diamètre moyen des particules primaires déterminé par MET: $d_{MET}=89,0$ nm ;
- écart-type S_{MET} : 18,0 nm soit 20% ;
- surface BET : 13,6 m²/g.

25 d_{MET} et S_{MET} ont été déterminés par la méthode donnée dans la partie "définitions". Un microscope JEOL 1440 TEM équipé d'une caméra Orius 1000 2k-2k (4 millions de pixels) a été utilisé. Selon cette méthode, on dépose une goutte de la dispersion de particules préalablement soumise à un traitement par ultrasons (15 min sous 30W d'ultrasons) sur deux grilles carbonées

30 préalablement hydrophilisées et à laisser le liquide de la dispersion s'évaporer. La grille carbonée est une membrane formvar carbone sur grille 200 mesh en cuivre de chez PELCO. L'hydrophilisation rend le support hydrophile et chargé négativement. Il peut être réalisé à l'aide d'un système d'effluage à l'air ELMO de Cordouan Technologies.

35

On augmente le pH de la dispersion d'oxyde de cérium Zenus[®] HC60 (1 litre) en ajoutant de l'hydroxyde de sodium 1 M jusqu'à atteindre un pH de 9 pour faire précipiter l'oxyde de cérium. Le solide est ensuite lavé par ajout d'eau permutée

et on récupère 500 mL d'une dispersion à 35,9% en poids d'oxyde de cérium dont le pH est de 7,5 (il y a 256 g de solide).

5 La quantité de PAA en mg à ajouter est $256 \times 13,6 \times 0,87 = 3,03$ g. On ajoute à cette dispersion 6,06 g d'une solution aqueuse de PAA vendue par Aldrich ($M_w = 2000$ g/mol ; 50% en poids en PAA, soit 3,03 g de PAA). Le pH est ensuite remonté à un pH de 8,5 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 M. On obtient alors une dispersion d'oxyde de cérium fonctionnalisé de pH= 8,5 dont on ajuste la proportion en poids à 30%.

10

Caractéristiques des particules fonctionnalisées

- d_{50} (BI-XDC; densité de 7,2) : 154,0 nm ;
- σ/m (BI-XDC)= 0,40 ;
- diamètre moyen des particules primaires déterminé par MET: $d_{MET}=89,0$ nm ;
- 15 - écart-type S_{MET} : 18,0 nm soit 20% ;

Comme cela est visible sur les photos MEB de la **Fig. 1**, on peut constater que les particules primaires présentent une grande homogénéité de taille et de forme. On peut noter également leur forme polygonale.

20

Exemples 2-5 : stabilité dans le temps de compositions cosmétiques photoprotectrices

Ces exemples correspondent à des essais de stabilité. Les compositions cosmétiques photoprotectrices ont été préparées à l'échelle de 300 g environ en utilisant les ingrédients du **Tableau I** (les proportions sont données en % en poids de la composition totale) à l'aide des outils courants dans la formulation cosmétique.

25

Tableau I

	ingrédient	INCI (UE) / fournisseur	Ex.2	Ex.3	Ex.4	Ex.5
			5% CeO ₂ - PAA	10% CeO ₂ -PAA	5% CeO ₂	10% CeO ₂
Phase A						
1	Amphisol K	potassium Cetyl Phosphate / Nordmass Rassmann	2	2	2	2
2	Lanette O	cetearyl Alcohol / BTC Europe GmbH	2	2	2	2
3	Tegosoft TN	Alkyl benzoate C12- C15 / Evonik Industries AG	10	10	10	10
4	Palmitate d'isopropyle	isopropyl palmitate / BTC Europe GmbH	5	5	5	5
5	Myritol 331	Cocoglycerides / BTC Europe GmbH	5	5	5	5
6	Euxyl PE 9010	Phenoxyethanol, ethylhexylglycerin, tocopherol / Schulke & Mayr	1	1	1	1
Phase B						
7	Eau	Aqua	53,85	37,25	52,2	33,7
8	Glycerin Ph Eur 85%	Glycerin, aqua / Azelis	4	4	4	4
9	Keltrol CG-SFT	Xanthan gum / Rahn AG	0,3	0,3	0,3	0,3
10	oxyde de cérium fonctionnalisé de l'exemple 1	Aqua, cerium oxide / Solvay	16,7	33,3	--	--
11	oxyde de cérium non fonctionnalisé (Zenus® HC60)	Aqua, cerium oxide / Solvay	--	--	18,5	37,0
12	acide citrique (50% dans l'eau)	Citric acid, aqua / Merck	0,15	0,15	--	--
Phase C						
13	acide citrique (50% dans l'eau)	Citric acid, aqua / Merck	--	--	qs	--
14	NaOH (10% aq.)	Aqua, sodium hydroxide	--	--	qs	qs

qs = *quantum satis* ; CeO₂-PAA : oxyde de cérium fonctionnalisé de l'exemple 1 pour les ingrédients 10 et 11, le % indiqué correspond au poids du solide

Préparation des phases notées A-B

- phase A : les ingrédients de la phase A sont chauffés à environ 85°C pour les liquéfier ;
- phase B : les ingrédients 8 et 9 sont dispersés de façon homogène dans l'ingrédient 7 pendant 20 min à température ambiante. La dispersion de l'invention (ingrédient 10) ou la dispersion Zenus[®] HC60 (ingrédient 11), est ensuite ajoutée au mélange des ingrédients 7-8-9 sous agitation. Dans le cas de préparations avec la suspension de l'invention, l'acide citrique 12 est ajouté sous agitation. Le mélange est chauffé à environ 80°C.

Préparation des compositions cosmétiques

La phase B liquide est ajoutée sous une agitation soutenue (2000 trs/min avec un agitateur mécanique par portions à la phase A qui est réchauffée. Une fois le mélange réalisé, on poursuit l'agitation pendant 1 min.

L'émulsion obtenue est ensuite refroidie vers 25°C, laissée sous une agitation plus douce (agitateur à pâles ; 130 trs/min), puis homogénéisée par passage dans un émulsifieur Homozenta (fabriquant : société suisse Zehnder). Le pH est ensuite ajusté à la valeur souhaitée en utilisant de l'acide citrique et/ou de la soude (phase C). L'air est chassé ensuite en appliquant du vide.

Résultats de stabilité en température : ✓ = la formulation est stable en fin de test, ✕ = la formulation présente un changement de propriétés physico-chimiques et/ou de caractérisation de l'émulsion (instabilité, viscosité, structure de l'émulsion, couleur,...)

Tableau II

	oxyde de cerium de l'exemple 1		oxyde de cerium non fonctionnalisé	
	Ex. 2 5%poids	Ex.3 10%poids	Ex.4 5%poids	Ex.5 10%poids
4 semaines, 4°C	✓	✓	✗	✗
4 semaines, température ambiante	✓	✓	✓	✗
4 semaines, 40°C	✗	✗	✗	✗
10 jours, 50°C	✓	✓	✓	✗
1 semaine, cycles: 12h à +20°C, puis 12h à -10°C	✓	✓	✗	✓
1 semaine, cycles: 12h à +40°C, puis 12h à -10°C	✓	✓	✗	✗

Les compositions comprenant l'oxyde de cérium fonctionnalisé par du PAA présentent une meilleure stabilité que celles comprenant de l'oxyde de cérium non fonctionnalisé. Cette constatation pourrait être faite également sur les compositions comprenant les deux filtres UV inorganiques selon l'invention.

Exemples 6-9 : combinaison d'oxyde de cérium fonctionnalisé et d'oxyde de titane

Ces exemples correspondent à des essais de stabilité et à des mesures d'absorption UV. Les compositions cosmétiques photoprotectrices ont été préparées à l'échelle de 300 g environ en utilisant les ingrédients du **Tableau III** (les proportions sont données en % en poids de la composition totale) à l'aide des outils courants dans la formulation cosmétique.

Tableau III

	ingrédient	INCI (UE) / fournisseur	Ex.6	Ex.7	Ex.8	Ex.9
			(inv.)	(comp.)	(comp.)	(comp.)
			5% CeO ₂ -PAA+ 5% TiO ₂	5% CeO ₂ + 5% TiO ₂	5% TiO ₂	10% TiO ₂
Phase A						
1	Amphisol K	potassium Cetyl Phosphate / Nordmass Rassmann	2	2	2	2
2	Lanette O	cetearyl Alcohol / BTC Europe GmbH	2	2	2	2
3	Tegosoft TN	benzoate d'alkyle en C12-C15 / Evonik Ind.	10	10	10	10
4	Palmitate d'isopropyle	palmitate d'isopropyle / BTC Europe GmbH	5	5	5	5
5	Myritol 331	Cocoglycerides / BTC Europe GmbH	5	5	5	5
6	Euxyl PE 9010	Phenoxyethanol, ethylhexylglycerin, tocopherol / Schulke & Mayr	1	1	1	1
Phase B						
7	Eusolex T AVO	TiO ₂ (nano) recouvert de SiO ₂ ; majoritairement rutile; particules d ₅₀ < 200 nm / Merck	5	5	5	10
Phase C						
8	Eau	Aqua	48,85	47,20	65,55	60,55
9	Glycérine Ph Eur 85%	Glycerin, aqua / Azelis	4	4	4	4
10	Keltrol CG-SFT	Xanthan gum / Rahn AG	0,3	0,3	0,3	0,3
11	dispersion exemple 1	Aqua, cerium oxide / Solvay	16,7	--	--	--
12	CeO ₂ non fonctionnalisé (Zenus [®] HC60)	Aqua, cerium oxide / Solvay	--	18,5	--	--
13	acide citrique (50% dans l'eau)	Citric acid, aqua / Merck	0,15	--	0,15	0,15
Phase D						
14	acide citrique (50% dans l'eau)	Citric acid, aqua / Merck	--	--	qs	--
15	NaOH (10% aq.)	Aqua, sodium hydroxide	--	qs	--	--

inv. selon l'invention; comp. comparatif; CeO₂-PAA: oxyde de cérium fonctionnalisé de l'exemple 1

Préparation des phases notées A-C

- 5
- phase A : les ingrédients de la phase A sont chauffés à environ 85°C pour les liquéfier ;
 - phase B : ajout à la phase A du filtre UV inorganique autre que l'oxyde de cérium fonctionnalisé, ingrédient 7 ;
- 10
- phase C : les ingrédients 9 et 10 sont dispersés de façon homogène dans l'ingrédient 8 pendant 20 min à température ambiante. Lorsqu'utilisée, la dispersion de l'invention (ingrédient 11) ou la dispersion Zenus[®] HC60 (ingrédient 12), est ensuite ajoutée au mélange des ingrédients 8-9-10 sous agitation. Dans le cas de préparations avec la suspension de l'invention, l'acide citrique 13 est ajouté sous agitation. Le mélange est chauffé à environ 80°C.

Préparation des compositions cosmétiques

15 La phase C liquide est ajoutée sous une agitation soutenue (2000 trs/min) par portions aux phases A+B qui sont réchauffées. Une fois le mélange réalisé, on poursuit l'agitation pendant 1 min.

20 L'émulsion est ensuite refroidie vers 25°C, laissée sous une agitation plus douce (agitateur à pâles ; 130 trs/min), puis homogénéisée par passage dans un émulsifieur Homozenta (fabriquant : société suisse Zehnder). Le pH est ensuite ajusté à la valeur souhaitée en utilisant de l'acide citrique et/ou de la soude (phase D). L'air est chassé ensuite en appliquant du vide.

25 **Résultats de stabilité en température** : ✓ = formulation stable en fin de test, ✕ = changement de propriétés physico-chimiques et/ou de caractérisation de l'émulsion (instabilité, viscosité, structure de l'émulsion, couleur,...)

Tableau IV	Ex.6 5% CeO ₂ -PAA+5% TiO ₂	Ex.7 5% CeO ₂ +5% TiO ₂	Ex.8 5% TiO ₂
4 semaines, 4°C	✓	✓	✓
4 semaines, température ambiante	✓	✓	✓
4 semaines, 40°C	✓	✓	✓
10 jours, 50°C	✓	✓	✓
1 semaine, cycles: 12h à +20°C, 12h à -10°C	✓	✕	✕
1 semaine, cycles: 12h à +40°C, 12h à -10°C	✓	✓	✓

On constate que la combinaison selon l'invention permet d'obtenir une composition cosmétique stable, même pour une proportion totale de filtres UV inorganiques à 10%poids. L'oxyde de cérium fonctionnalisé selon l'invention peut être utilisé pour stabiliser la composition cosmétique photoprotectrice telle qu'elle a été définie précédemment, notamment dans les revendications 1 à 3.

Mesure de l'absorbance UV

Il s'agit de la mesure de la transmittance UV à travers un film mince de la composition étalée sur un support rugueux transparent aux UV. La mesure est réalisée à l'aide d'un spectromètre Bentham SSUV300 (mesure par transmission) sur un film mince de l'échantillon à tester déposé sur une plaque de PMMA de rugosité contrôlée. La détection comprend une tête d'intégration et un double monochromateur équipé d'un photomultiplicateur, ce qui permet de minimiser l'influence de la lumière diffuse. La mesure est faite sur la plage 290-400 nm avec un incrément de 1 nm. La référence de la mesure est le même type de plaque de PMMA rugueuse sur laquelle est déposé un film mince de glycérine ne contenant aucune particule diffusante. Après application, les plaques sont laissées à l'équilibre dans le noir pendant environ 20 min à température ambiante avant la mesure de l'adsorption.

Obtention du film mince sur la plaque de PMMA

- application de l'émulsion sur une plaque de PMMA (PMMA 120 commercialisée par la société Schönberg GmbH & Co KG de Hamburg, Allemagne; 50x50x2,5 mm ; surface : 25 cm² ; rugosité Ra=4,853 ; 1 seule face rugueuse sur le dessus) ;

- quantité appliquée : 1,3 mg/cm² ±2% à l'aide d'une micropipette, puis étalée au doigt. La quantité de produit appliquée sur une plaque est d'environ 32,5 mg ;

- nombre de mesures pour chaque composition évaluée : 12 (4 mesures réalisées pour chaque plaque ; il y a 3 plaques pour chaque composition). Les courbes de la **Fig. 3** correspondent ainsi à une moyenne arithmétique.

Les courbes 1-3 de la **Fig. 3** correspondent aux compositions cosmétiques 6, 3 et 9. On peut constater que l'absorbance de la composition 6 présente une meilleure absorption sur toute la plage 290-400 nm que les compositions 3 ou 9. En particulier, il est possible de constater que pour une même proportion en particules inorganiques (10%), la combinaison des deux filtres UV inorganiques (oxyde de cérium fonctionnalisé + oxyde de titane) présente une meilleure absorption de l'oxyde de titane.

Application de la composition cosmétique photoprotectrice de l'exemple 3 sur la peau : on a appliqué sur la peau la composition de l'exemple 3, on a pu constater une sensation agréable au toucher.

REVENDEICATIONS

1. Composition cosmétique photoprotectrice sous forme d'émulsion comprenant :
- 5 a) des particules d'oxyde de cérium (particules secondaires) de diamètre moyen d_{50} mesuré par un granulomètre par centrifugation compris entre 35 et 300 nm, fonctionnalisées par de l'acide polyacrylique (PAA) :
- dont la masse moléculaire moyenne en poids M_w est comprise entre 1500 et 4000 g/mol , de préférence entre 1800 et 2200 g/mol, ou bien
 - comprenant de 15 à 60, de préférence de 20 à 30, motifs acide acrylique
- 10 polymérisés,
- lesdites particules secondaires étant formées de particules primaires agrégées présentant un diamètre moyen d_{MET} compris entre 25 et 110 nm et un écart-type S_{MET} inférieur à 30% dudit diamètre moyen, d_{MET} et S_{MET} étant calculés à partir d'une distribution de diamètres déterminés à l'aide de la microscopie
- 15 électronique par transmission (MET) ;
- b) au moins un filtre UV inorganique à base d'oxyde de titane ou d'oxyde de zinc;
 - c) éventuellement au moins un filtre UV organique.
- 20 2. Composition cosmétique photoprotectrice sous forme d'émulsion comprenant :
- des particules d'oxyde de cérium fonctionnalisées par de l'acide polyacrylique (PAA) ;
 - b) au moins un filtre UV inorganique à base d'oxyde de titane ou d'oxyde de zinc;
- 25 c) éventuellement au moins un filtre UV organique,
- obtenue à partir d'une dispersion en phase aqueuse de particules d'oxyde de cérium (particules secondaires) de diamètre moyen d_{50} mesuré par un granulomètre par centrifugation compris entre 35 et 300 nm, fonctionnalisées
- 30 par de l'acide polyacrylique (PAA) :
- dont la masse moléculaire moyenne en poids M_w est comprise entre 1500 et 4000 g/mol , de préférence entre 1800 et 2200 g/mol, ou bien
 - comprenant de 15 à 60, de préférence de 20 à 30, motifs acide acrylique polymérisés,
- 35 lesdites particules secondaires étant formées de particules primaires agrégées présentant un diamètre moyen d_{MET} compris entre 25 et 110 nm et un écart-type S_{MET} inférieur à 30% dudit diamètre moyen, d_{MET} et S_{MET} étant calculés à partir

d'une distribution de diamètres déterminés à l'aide de la microscopie électronique par transmission (MET).

3. Composition selon la revendication 1 ou 2 comprenant dans un support
5 physiologiquement acceptable :

i) au moins une phase aqueuse ;

ii) au moins une phase huileuse ;

iii) au moins un système émulsionnant ;

iv) l'oxyde de cérium fonctionnalisé ;

10 v) au moins un filtre UV inorganique à base d'oxyde de titane ou d'oxyde de zinc;

vi) éventuellement au moins un filtre UV organique.

4. Composition selon la revendication 1 à 3 caractérisée en ce que l'émulsion est
15 du type huile-dans-eau, eau-dans-huile, eau-dans-huile-dans-eau ou huile-dans-eau-dans-huile.

5. Composition selon l'une des revendication 1 à 4 caractérisée en ce que la
20 l'émulsion est stable lorsque la composition est soumise à chacun des tests suivants :

4 semaines, 4°C
4 semaines, température ambiante
4 semaines, 40°C
10 jours, 50°C
1 semaine, cycles: 12h à +20°C, puis 12h à -10°C
1 semaine, cycles: 12h à +40°C, puis 12h à -10°C

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que la
distribution de diamètres des particules secondaires présente un indice de
dispersion (σ/m) inférieur à 0,50, de préférence inférieur à 0,35.

25

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que les
particules secondaires présentent un diamètre moyen d_{50} compris entre 35 et
100 nm et les particules primaires présentent un diamètre d_{MET} d'environ 30 nm
ou compris entre 25 et 40 nm

ou bien les particules secondaires présentent un diamètre moyen d_{50} est compris entre 75 et 200 nm et les particules primaires présentent un diamètre d_{MET} d'environ 60 nm ou compris entre 60 et 120 nm.

5 8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisée en ce que les particules d'oxyde de cérium fonctionnalisées présentent une forme polygonale.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisée en ce que la distribution des diamètres d_{MET} des particules primaires est une monopopulation.

10

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisée en ce que le PAA est sous forme acide ou basique ou en partie sous forme acide et basique.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisée en ce que l'écart-type S_{MET} est inférieur à 30% du diamètre moyen d_{MET} .

15

12. Utilisation de particules d'oxyde de cérium fonctionnalisées telles que définies à la revendication 1 ou à l'une des revendications 6 à 11 pour la préparation d'une composition cosmétique photoprotectrice telle que définie à l'une des revendications 1 à 5.

20

13. Utilisation d'une dispersion en phase aqueuse de particules d'oxyde de cérium fonctionnalisées telles que définies à la revendication 1 ou à l'une des revendications 6 à 10 pour la préparation d'une composition cosmétique photoprotectrice telle que définie à l'une des revendications 1 à 5.

25

14. Procédé de préparation d'une composition cosmétique photoprotectrice selon l'une des revendications 1 à 11 dans lequel le mélange formé d'une phase aqueuse comprenant l'oxyde de cérium fonctionnalisé et d'une phase huileuse comprenant le filtre UV inorganique autre que l'oxyde de cérium fonctionnalisé est soumis à du cisaillement.

30

35

FIGURES

Fig. 1

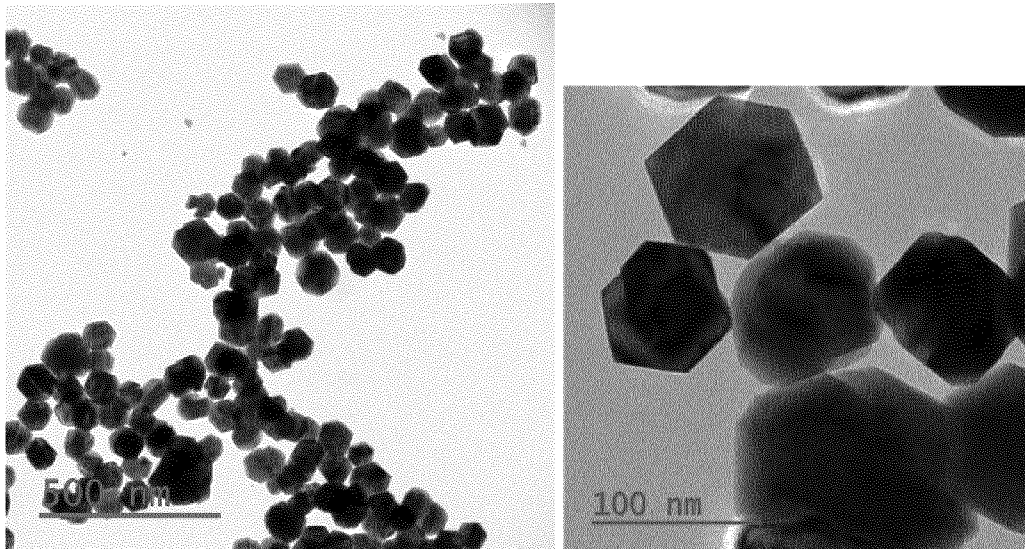


Fig. 1bis

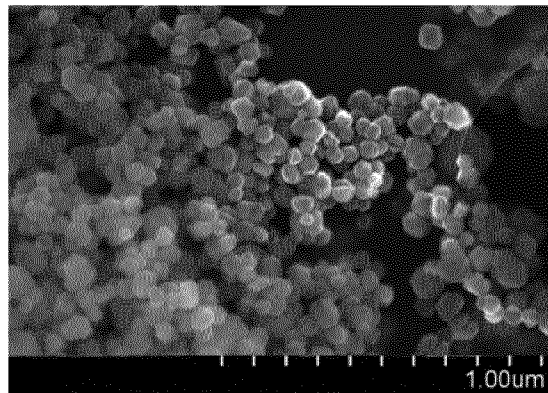


Fig. 2

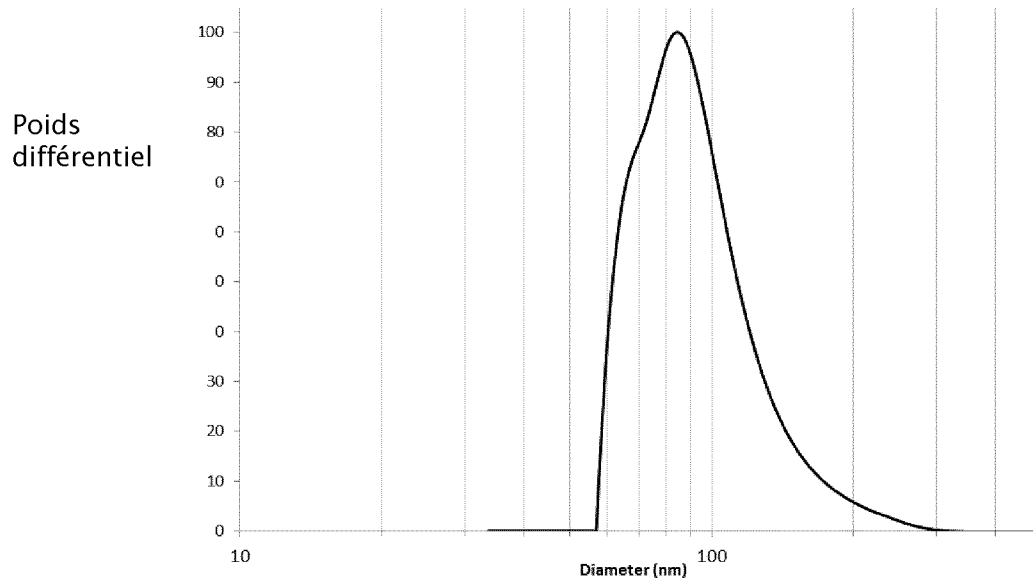
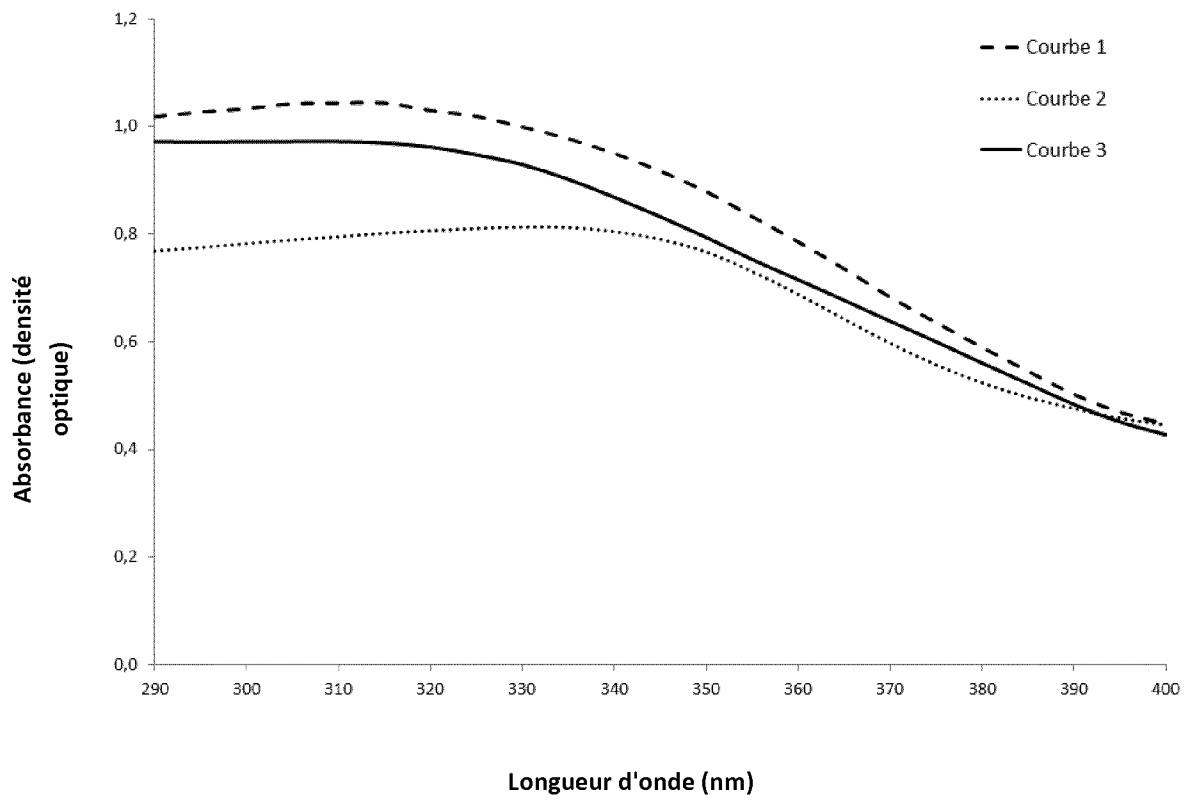


Fig. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/072726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K8/27 A61K8/29 A61Q17/04 A61K8/81 A61K8/06
 A61K8/19
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010 090056 A (KAO CORP) 22 April 2010 (2010-04-22) cited in the application the whole document	1-14
A	----- WO 2008/043703 A2 (RHODIA OPERATIONS [FR]; CRINIÈRE GUILLAUME [FR]) 17 April 2008 (2008-04-17) cited in the application example 4	1-14
A	----- WO 2010/020466 A1 (RHODIA OPERATIONS [FR]; CRINIÈRE GUILLAUME [BE]; THIERS LAURENT [FR]) 25 February 2010 (2010-02-25) cited in the application example 2	1-14
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 17 October 2016	Date of mailing of the international search report 25/10/2016
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Estañol, Inma
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/072726

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013/189331 A1 (WATANABE YUHYA [JP] ET AL) 25 July 2013 (2013-07-25) cited in the application the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2016/072726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2010090056 A	22-04-2010	JP 5559963 B2 JP 2010090056 A	23-07-2014 22-04-2010
WO 2008043703 A2	17-04-2008	CN 101522567 A CN 102627310 A EP 2081871 A2 FR 2906800 A1 JP 5586229 B2 JP 2010505735 A KR 20090064566 A KR 20120030575 A KR 20130045954 A KR 20130140228 A TW 200831412 A US 2010072417 A1 WO 2008043703 A2	02-09-2009 08-08-2012 29-07-2009 11-04-2008 10-09-2014 25-02-2010 19-06-2009 28-03-2012 06-05-2013 23-12-2013 01-08-2008 25-03-2010 17-04-2008
WO 2010020466 A1	25-02-2010	CA 2734354 A1 CN 102131884 A EP 2331650 A1 FR 2935145 A1 JP 5384643 B2 JP 2012500764 A KR 20110043703 A TW 201010946 A US 2011225897 A1 US 2015030650 A1 WO 2010020466 A1	25-02-2010 20-07-2011 15-06-2011 26-02-2010 08-01-2014 12-01-2012 27-04-2011 16-03-2010 22-09-2011 29-01-2015 25-02-2010
US 2013189331 A1	25-07-2013	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2016/072726

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K8/27 A61K8/29 A61Q17/04 A61K8/81 A61K8/06 A61K8/19 ADD. Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K A61Q Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	JP 2010 090056 A (KAO CORP) 22 avril 2010 (2010-04-22) cité dans la demande le document en entier -----	1-14
A	WO 2008/043703 A2 (RHODIA OPERATIONS [FR]; CRINIERE GUILLAUME [FR]) 17 avril 2008 (2008-04-17) cité dans la demande exemple 4 -----	1-14
A	WO 2010/020466 A1 (RHODIA OPERATIONS [FR]; CRINIERE GUILLAUME [BE]; THIERS LAURENT [FR]) 25 février 2010 (2010-02-25) cité dans la demande exemple 2 ----- -/--	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 17 octobre 2016		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 25/10/2016
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Estañol, Inma

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>US 2013/189331 A1 (WATANABE YUHYA [JP] ET AL) 25 juillet 2013 (2013-07-25) cité dans la demande le document en entier -----</p>	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2016/072726

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 2010090056 A	22-04-2010	JP 5559963 B2 JP 2010090056 A	23-07-2014 22-04-2010

WO 2008043703 A2	17-04-2008	CN 101522567 A CN 102627310 A EP 2081871 A2 FR 2906800 A1 JP 5586229 B2 JP 2010505735 A KR 20090064566 A KR 20120030575 A KR 20130045954 A KR 20130140228 A TW 200831412 A US 2010072417 A1 WO 2008043703 A2	02-09-2009 08-08-2012 29-07-2009 11-04-2008 10-09-2014 25-02-2010 19-06-2009 28-03-2012 06-05-2013 23-12-2013 01-08-2008 25-03-2010 17-04-2008

WO 2010020466 A1	25-02-2010	CA 2734354 A1 CN 102131884 A EP 2331650 A1 FR 2935145 A1 JP 5384643 B2 JP 2012500764 A KR 20110043703 A TW 201010946 A US 2011225897 A1 US 2015030650 A1 WO 2010020466 A1	25-02-2010 20-07-2011 15-06-2011 26-02-2010 08-01-2014 12-01-2012 27-04-2011 16-03-2010 22-09-2011 29-01-2015 25-02-2010

US 2013189331 A1	25-07-2013	AUCUN	
