

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :

2 975 003

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

11 54115

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 8/34 (2012.01), A 61 Q 19/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 12.05.11.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 16.11.12 Bulletin 12/46.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : THOREL JEAN-NOEL — FR.

⑦2 Inventeur(s) : THOREL JEAN-NOEL.

⑦3 Titulaire(s) : THOREL JEAN-NOEL.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET LAURENT ET CHARRAS.

⑤4 COMPOSITION COSMETIQUE TOPIQUE PRESENTANT UNE PENETRATION AMELIOREE.

⑤7 Composition cosmétique topique comprenant un actif
et un système propénétrant comprenant de l'éthanol et du
propanediol, caractérisée en ce que :

l'éthanol représente entre 1 et 10%, avantageusement
entre 2 et 5% en poids de la composition,

- le propanediol représente entre 1 et 20%, avantageu-
sement entre 5 et 10% en poids de la composition,

la composition étant dépourvue de polyorganosiloxanes
modifiés avec des polyoxyalkylènes.

FR 2 975 003 - A1



**COMPOSITION COSMETIQUE TOPIQUE PRESENTANT UNE
PENETRATION AMELIOREE**

5 L'invention a pour objet une composition cosmétique topique présentant une pénétration améliorée de l'actif qu'elle contient, à travers la peau. Plus précisément, l'invention concerne une composition cosmétique comprenant un système propénétrant perfectionné.

10 L'une des principales fonctions de la peau est la fonction barrière qui s'exerce dans les deux sens. Elle évite la perte d'eau, d'électrolytes et d'autres constituants du corps humain et empêche la pénétration de molécules de l'environnement. Cette fonction barrière n'est cependant pas infaillible et c'est cette perméabilité relative qui est mise à profit pour le passage d'actifs à travers la peau. Pour l'essentiel, les agents de pénétration améliorent le passage de la peau en réduisant la résistance du stratum corneum.

15

L'un des objectifs de l'invention est de mettre au point une formulation cosmétique contenant un système de pénétration d'actif qui soit particulièrement efficace et qui représente une proportion la plus faible possible de la composition finale.

20 Un autre objectif est de proposer une formulation cosmétique qui contienne un système de pénétration présentant une bonne tolérance vis-à-vis de la peau.

Un autre objectif est de développer un système de pénétration qui puisse s'adapter au plus grand nombre d'actifs possibles.

25

Un autre objectif de l'invention est de disposer de formulations cosmétiques comprenant le moins d'ingrédients possibles, de manière à éviter au maximum les interactions chimiques néfastes entre les actifs et les excipients.

30 Un autre objectif de l'invention est celui de mettre à disposition des compositions cosmétiques contenant des ingrédients les plus purs possible, dont au moins un actif, avantageusement un seul actif :

- utilisé à sa dose optimale,
- formulé de manière stable,

- dans un environnement galénique favorable à son interaction avec sa ou ses cibles cutanées.

Le Demandeur a en effet constaté que la combinaison de ces trois conditions favorisait
5 l'efficacité de l'actif.

Le document EP610511A1 décrit des compositions pour le traitement de la peau contenant de la vitamine A, en tant qu'actif, et des polyorganosiloxanes modifiés avec des polyoxyalkylènes utilisés comme agent desquamant. Certaines des compositions décrites
10 contiennent des alcools, tels que alcool polyvinylique, propylène glycol, éthanol ou encore glycérol. Ces alcools sont utilisés chacun dans des proportions relativement faibles, de l'ordre de moins de 10% en poids.

Le document FR-A-2 898 499 décrit une émulsion du type huile dans eau comprenant
15 notamment un anti inflammatoire stéroïdien et un système propénétrant constitué de propylène glycol à raison de 37.5% en poids et d'éthanol à raison de 5% en poids. L'utilisation de doses élevées de propylène glycol est souvent responsable de réactions d'intolérances et d'inconfort (irritations, démangeaisons, rougeurs...) constatées sur les
20 sujets traités.

Pour remplir l'ensemble des objectifs précités et résoudre les problèmes ci-avant évoqués, le Demandeur a mis au point une composition cosmétique topique comprenant un actif et un système propénétrant, lui même comprenant de l'éthanol et du propanediol, l'addition de ces deux ingrédients représentant une proportion inférieure à 25% en poids de la
25 composition, la composition étant dépourvue de polyorganosiloxanes modifiés avec des polyoxyalkylènes.

Dans un mode de réalisation particulier :

- l'éthanol représente entre 1 et 10%, avantageusement entre 2 et 5% en poids de la
30 composition,
- le propanediol représente entre 1 et 20%, avantageusement entre 5 et 10% en poids de la composition.

Avantageusement, le système propénétrant est constitué exclusivement :

- d'éthanol représentant entre 1 et 10%, avantageusement entre 2 et 5% en poids de la composition,
- de propanediol représentant entre 1 et 20%, avantageusement entre 5 et 10% en poids de la composition.

5

Pour éviter une quelconque interaction néfaste entre actifs, la composition ne contient qu'un seul actif.

L'expression « un seul actif » désigne une substance active caractérisable, apte à interagir avec la peau pour traiter un dysfonctionnement cutané, l'actif étant :

10

- soit une molécule pure obtenue par synthèse, par biotechnologie, avantageusement les molécules contenues dans la peau, incluant par exemple mais de manière non limitative, les vitamines, les oligo éléments, les sels minéraux, les enzymes, les peptides, les protéines, les sucres et dérivés de sucre, les acides gras et les dérivés d'acide gras,
- soit une molécule pure obtenue par purification à partir d'un végétal,
- soit un extrait végétal total, c'est-à-dire un mélange de molécules d'intérêt extraites d'un végétal,
- soit un extrait végétal titré en une molécule spécifique.

15

20

Par « dysfonctionnements cutanés », on désigne notamment de manière non limitative, les premières rides et ridules, les rides d'expression, les rides installées, la perte de fermeté, la brillance (excès de sébum), les points noirs, le grain de peau irrégulier, les pores dilatés, les boutons, l'acné, les taches pigmentaires, l'hyperpigmentation, les irritations, picotements, échauffements, les rougeurs, la couperose, la sécheresse (tiraillement, inconfort, squames...), la sécheresse extrême (xérose, atopie, dartre, eczéma...), les callosités, la peau rugueuse, les gerçures, les lésions (bleus, cicatrices, oedèmes...).

25

30

En pratique, l'actif représente entre 0,001% et 20% en poids de la composition, avantageusement de 0,1% à 10%.

Pour permettre une administration précise de l'actif, la composition de l'invention est avantageusement dispensée au moyen d'un compte gouttes ou d'un flacon pompe. Dans cette hypothèse, la composition présente une viscosité comprise entre 150 et 5000,

avantageusement 250 et 2000 cps (La mesure de viscosité s'effectue à 25°C sur un viscosimètre BROOKFIELD DV-II+ PRO, avec un mobile de taille 3 tournant à vitesse de 60 rpm).

- 5 Sous cette forme d'administration, la composition contient en pratique, au moins 60%, avantageusement au moins 70% en poids d'eau.

Comme il sera vu par la suite, la combinaison d'éthanol et de propanediol permet d'améliorer la pénétration des actifs dans la peau par rapport aux mêmes actifs, sans
10 système de pénétration, sous forme d'une solution ou d'une émulsion conventionnelle.

Avantageusement, le propanediol est obtenu par un procédé de fermentation effectué sur une matière biologique renouvelable. Il est en d'autres termes d'origine végétale.

- 15 Le Demandeur a en outre démontré qu'il était possible d'améliorer d'avantage encore la pénétration de l'actif en ajoutant, à l'éthanol et au propanediol, de l'urée et éventuellement de l'acide lactique ou un de ses sels.

Avantageusement, l'urée représente entre 1 et 4 % en poids de la composition tandis que
20 l'acide lactique ou un de ses sels représente entre 0,5 et 1,5 % en poids de la composition.

Comme déjà dit, un des objectifs est d'incorporer dans la composition galénique le moins d'ingrédients possible tout en disposant d'une composition la plus pure possible en termes
25 d'actifs, et applicable sur la peau.

25

La composition de l'invention peut également contenir suivant les cas :

- une phase grasse représentant entre 2 et 20% en poids, de préférence entre 3 et 10% en poids de la composition, ou/et
- un agent gélifiant représentant entre 0,1 et 2%, de préférence entre 0,1 et 1% en
30 poids de la composition.

Dans un mode de réalisation préféré, la composition contient, outre l'actif :

- de l'éthanol représentant entre 2 et 5% en poids de la composition,
- du propanediol représentant entre 5 et 10% en poids de la composition,

- de l'urée représentant avantageusement entre 1 et 3% en poids de la composition,
- de l'acide lactique ou un de ses sels représentant avantageusement entre 0,5 et 1 % en poids de la composition.

5 Avantageusement, le système propénétrant est constitué exclusivement :

- d'éthanol représentant entre 2 et 5% en poids de la composition,
 - de propanediol représentant entre 5 et 10% en poids de la composition,
 - d'urée représentant avantageusement entre 1 et 3% en poids de la composition,
 - d'acide lactique ou un de ses sels représentant avantageusement entre 0,5 et 1 %
- 10 en poids de la composition.

L'eau mise en œuvre dans les compositions de l'invention peut être de l'eau déminéralisée ou osmosée, de l'eau thermale ou une eau ayant été soumise à un traitement physique et dont la composition a été progressivement enrichie en sels minéraux, ladite

15 eau étant caractérisée par des paramètres bioélectroniques (pH, conductivité, rH).

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront bien des exemples suivants.

La Figure 1 est un graphe représentant l'amélioration de la pénétration de la caféine à

20 travers la peau lorsqu'elle est administrée en présence du système propénétrant de l'invention.

Les figures 2a à 2c sont des coupes histologiques de modèles d'explants de peau congelée après application de 3 formulations distinctes de caféine C1 (fig 2a), C2 (fig 2b), C3 (fig

25 2c).

Exemple 1

Le but de cet exemple est de comparer la diffusion de la caféine 2% dans 3

30 environnements différents à travers la peau humaine, sur des cellules de Franz. 3 formulations ont été testées :

Condition N°1 (C1) : Caféine 2% solubilisée en l'absence de vecteur propénétrant

Condition N°2 (C2) : Caféine 2% dans une émulsion H/E classique

35 Condition N°3 (C3) : Caféine 2% dans le vecteur pro-pénétrant de l'invention

a/ mesure de l'absorption cutanée de la caféine*Méthode utilisée*

5 La mesure de l'absorption cutanée de la caféine est réalisée *ex vivo* en utilisant des cellules de Franz. L'ensemble des conditions expérimentales ont été définies à partir des lignes directrices de l'OCDE. Les explants utilisés sont issus de peau humaine congelée d'un même donneur. Les explants ont été placés sur des cellules de Franz en diffusion passive et les produits ont été appliqués de façon semi occlusive. Avant l'application des produits à évaluer, l'intégrité cutanée de chaque cellule est vérifiée par la mesure de la PIE.

Pour chaque cellule une quantité définie des produits C1 à C3 est ensuite déposée à la surface de la peau en utilisant une pipette à déplacement positif. Chaque produit est 15 déposé sur 3 cellules de Franz réparties de manière aléatoire sur 4 plateaux. Le fluide receveur contient du sérum physiologique maintenu à 32,5°C par un circuit thermostaté.

Pour chaque cellule, un échantillon de fluide receveur a été prélevé après 0h, 4h, 6h, 10h et 24h de contact avec les produits à évaluer.

20

Les produits testés

Pour chaque condition testée, la bonne solubilisation de la caféine a été contrôlée et un dosage de sa concentration dans les formules C1, C2 et C3 a été réalisé avant 25 l'application des produits sur les explants. Toutes les formules sont ajustées à pH 7.

Tableaux de composition des formules C1, C2 et C3 intégrant 2% de caféine :

C1	Caféine	2%
	Gomme xanthane	0,5%
	Conservateurs	1%
	NaOH	0,002%
	Eau	qsp

C2	Caféine	2%
	Gomme xanthane	1%
	Conservateurs	1%
	Emulsifiants	2,5%
	Huile minérale	5%
	NaOH	0,018%
	Eau	qsp

C3	Caféine	2%
	Gomme xanthane	0,5%
	Propanediol	10%
	Ethanol	5%
	Conservateurs	1%
	NaOH	0,001%
	eau	qsp

Dosage de la caféine

- 5 Les différents prélèvements sont conservés dans des tubes identifiés à -20°C. La caféine est ensuite dosée dans les échantillons par HPLC.

Analyse des résultats

- 10 Les quantités cumulées de caféine dosées à 24 heures dans le compartiment receveur correspondent à la dose de caféine absorbée. Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à la quantité réelle de caféine appliquée sur chaque cellule et représentent la moyenne des données obtenues sur 3 explants traités dans les mêmes conditions.
- 15 La figure 1 représente la quantité totale de caféine dosée dans le compartiment receveur après 24 heures d'application des produits. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la dose de caféine appliquée sur chaque explant et représente la moyenne obtenue sur 3 cellules.

Comme le montre cette figure, la formulation C3 correspondant à la formulation de l'invention permet d'améliorer la pénétration de la caféine à travers le stratum corneum par rapport au témoin ou à une formulation standard du commerce.

5 **b/ Tolérance du système propénétrant de l'invention vis-à-vis de la peau**

Un explant de chaque série est conservé pour la réalisation de coupes histologiques permettant de contrôler l'intégrité cutanée. Après fixation, imprégnation en paraffine, les coupes de 5µm sont réalisées et colorées par une coloration au trichrome de Masson.

10

Interprétation des coupes :

Lorsque le stratum corneum (SC) est bien feuilleté, cela signifie qu'il est correctement hydraté. La délipidation de la peau ainsi que la sécheresse diminuent cet aspect et le SC devient plus compact. L'agression de la peau par des produits irritants ou les UV provoque la kératinisation du SC. Il devient alors plus compact et plus imperméable.

15

La figure 2a correspond à la coupe histologique de l'explant traité avec la composition C1.

20

La figure 2b correspond à la coupe histologique de l'explant traité avec la composition C2.

La figure 2c correspond à la coupe histologique de l'explant traité avec la composition C3.

25

Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

Stratum corneum	Caractère feuilleté	Caractère Kératinisé
C1	-	++ (surface et base)
C2	+	++ (surface) ; - (base)
C3	+	+ (surface et base)

30 (-) peu, légèrement ; (+) assez, modérément ; (++) assez nettement, assez bien, bien, nettement

Ces données permettent de constater que par rapport à la composition C1, le traitement C3 n'altère pas les qualités du stratum corneum. En d'autres termes, les coupes histologiques montrent clairement la tolérance satisfaisante du système propénétrant de l'invention vis-à-vis de la peau.

Exemple 2

Gel

10

	% en poids
Panthenol	5,00
Propanediol	5,00
Ethanol	2,00
gélifiants	0,45
ajusteurs de pH	0,22
conservateurs	2,15
Eau	85,18

Gel

	% en poids
Ectoine	3,00
Propanediol	5,00
Ethanol	5,00
Urée	2,00
Lactate de Sodium	1,00
gélifiants	0,50
ajusteurs de pH	3,54
conservateurs	2
Eau	77,96

Emulsion

	% en poids
Bisabobol	0,20
Propanediol	5,00
Ethanol	2,00
gélifiants	0,45
ajusteurs de pH	0,32
émulsionnants	2,50
conservateurs	2,10
Phase grasse	7
Eau	80,43

5

Emulsion

	% en poids
Andrographis Paniculata Leaf Extract	0,10
Propanediol	5,00
Ethanol	5,00
Urée	2,00
Sodium Lactate	1,00
gélifiants	0,45
ajusteurs de pH	4,04
émulsionnants	2,70
phase grasse	5,00
conservateurs	1,90
Eau	72,81

REVENDICATIONS

- 1/ Composition cosmétique topique comprenant au moins un actif et un système propénétrant
5 comprenant de l'éthanol et du propanediol, caractérisée en ce que :
- l'éthanol représente entre 1 et 10%, avantageusement entre 2 et 5% en poids de la composition,
 - le propanediol représente entre 1 et 20%, avantageusement entre 5 et 10% en poids de la composition,
- 10 la composition étant dépourvue de polyorganosiloxanes modifiés avec des polyoxyalkylènes.
- 2/ Composition cosmétique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le système propénétrant est constitué exclusivement :
- d'éthanol représentant entre 1 et 10%, avantageusement entre 2 et 5% en poids de la
15 composition,
 - de propanediol représentant entre 1 et 20%, avantageusement entre 5 et 10% en poids de la composition,
- 3/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend un seul actif.
20
- 4/ Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'actif est une substance active caractérisable, apte à interagir avec la peau pour traiter un dysfonctionnement cutané, l'actif étant :
- soit une molécule pure obtenue par synthèse ou par biotechnologie,
 - 25 - soit une molécule pure obtenue par purification à partir d'un végétal,
 - soit un extrait végétal total,
 - soit un extrait végétal titré.
- 5/ Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'actif
30 représente entre 0,001% et 20% en poids de la composition.
- 6/ Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle présente une viscosité comprise entre 250 et 2000 cps.

7/ Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient au moins 60%, avantageusement au moins 70% en poids d'eau.

5 8/ Composition selon l'une des revendications 1 ou 3 à 7, caractérisée en ce que le système propénétrant contient en outre de l'urée, représentant avantageusement entre 1 et 4% en poids de la composition.

10 9/ Composition selon l'une des revendications 1 ou 3 à 8, caractérisée en ce que le système propénétrant contient en outre de l'acide lactique ou un de ses sels, représentant avantageusement entre 0,5 et 1,5% en poids de la composition.

15 10/ Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un agent gélifiant représentant entre 0,1 et 2%, de préférence entre 0,1 et 1% en poids de la composition.

11/ Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre une phase grasse, représentant de 2 et 20%, avantageusement entre 3 et 10% en poids de la composition.

20 12/ Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient :

- de l'éthanol représentant entre 2 et 5% en poids de la composition,
- du propanediol représentant entre 5 et 10% en poids de la composition,
- de l'urée, représentant entre 1 et 3% en poids de la composition,
- 25 - de l'acide lactique ou un de ses sels représentant entre 0,5 et 1% en poids de la composition.

13/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le système propénétrant est constitué exclusivement :

- 30 - d'éthanol représentant entre 2 et 5% en poids de la composition,
- de propanediol représentant entre 5 et 10% en poids de la composition,
- d'urée représentant avantageusement entre 1 et 3% en poids de la composition,
- d'acide lactique ou un de ses sels représentant avantageusement entre 0,5 et 1 % en poids de la composition.

1/3

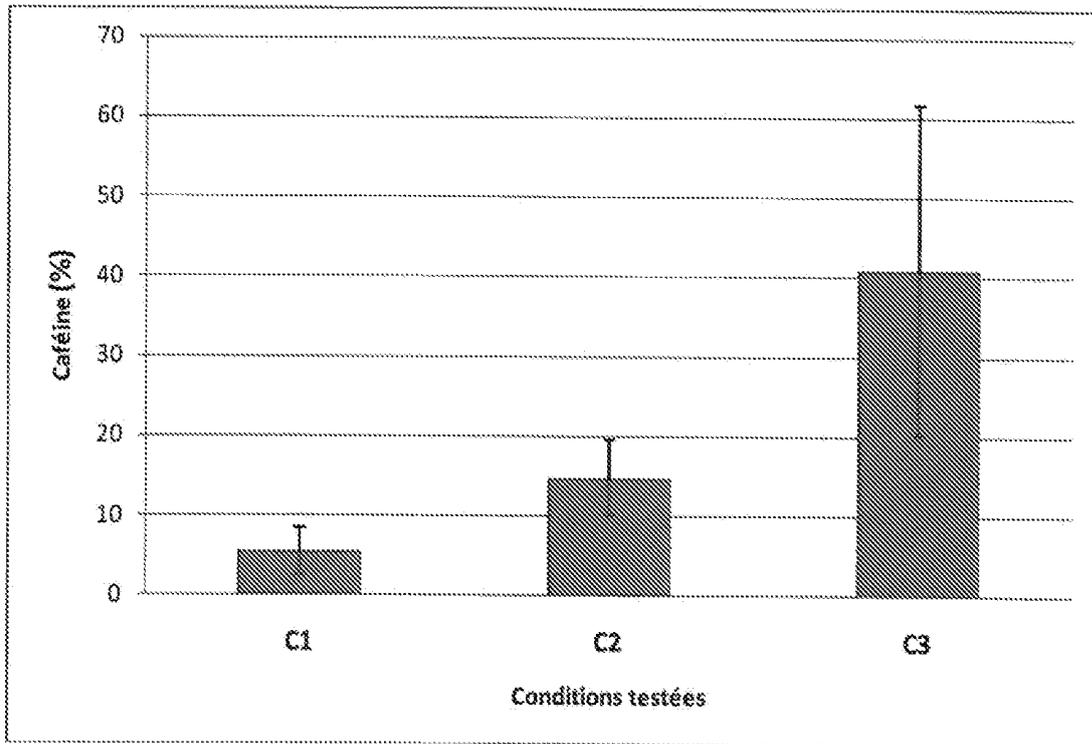


Figure 1

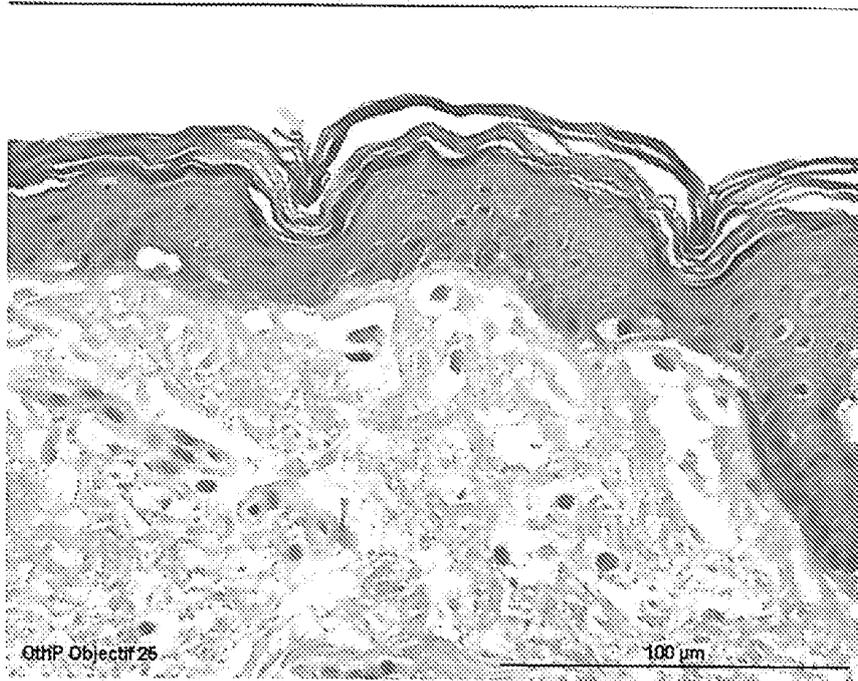


Figure 2a

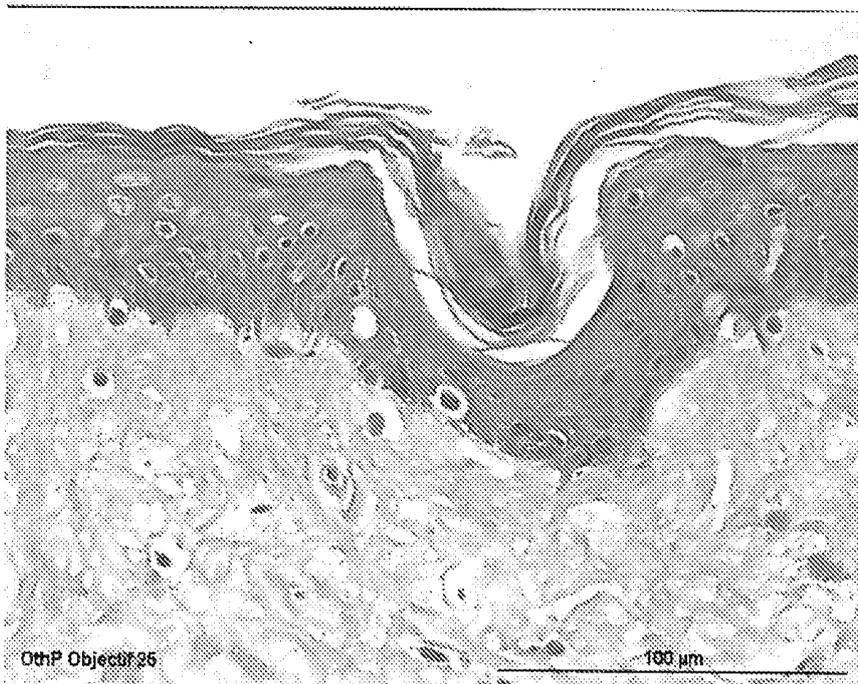


Figure 2b

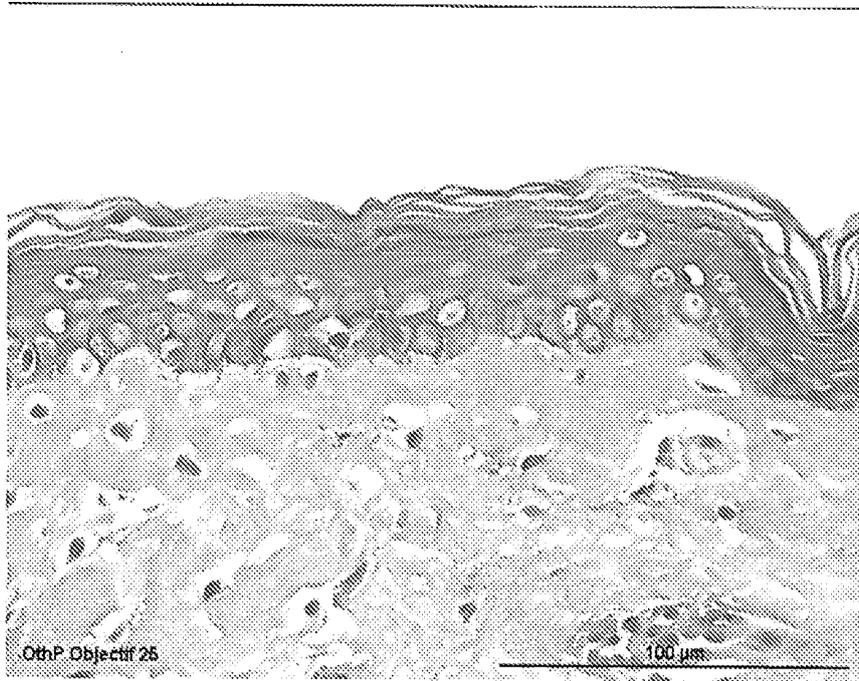


Figure 2c



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 751748
FR 1154115

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 6 861 060 B1 (LURIYA ELENA [IL] ET AL) 1 mars 2005 (2005-03-01) * exemple 4 *	1-13	A61K8/34 A61Q19/00
X	US 2006/117995 A1 (APPEL TATJANA [DE] ET AL) 8 juin 2006 (2006-06-08) * exemple 2 *	1-13	
X	US 2003/186826 A1 (ECCARD WAYNE ELLIS [US] ET AL) 2 octobre 2003 (2003-10-02) * revendication 1; exemple 7 *	1-13	
X,D	US 5 962 000 A (YANAGIDA TAKESHI [JP] ET AL) 5 octobre 1999 (1999-10-05) * exemples 2-7,3-7 *	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K A61Q
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		8 décembre 2011	Vayssié, Stéphane
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1154115 FA 751748**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **08-12-2011**

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

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6861060	B1	01-03-2005	AUCUN	

US 2006117995	A1	08-06-2006	DE 202004018813 U1	06-04-2006
			EP 1666022 A2	07-06-2006
			US 2006117995 A1	08-06-2006

US 2003186826	A1	02-10-2003	US 2003186826 A1	02-10-2003
			WO 03037282 A1	08-05-2003

US 5962000	A	05-10-1999	AUCUN	
