

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

⑪ N° de publication :

3 141 624

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

⑫ N° d'enregistrement national :

22 11482

⑤① Int Cl⁸ : A 61 K 8/49 (2023.01), A 61 K 8/37, 8/06, A 61 Q 19/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 04.11.22.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 10.05.24 Bulletin 24/19.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

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

⑦② Inventeur(s) : STEBBINS Nicholas David, CHAN
David et HALPERN Susan.

⑦③ Titulaire(s) : L'OREAL Société anonyme.

⑦④ Mandataire(s) : Lavoix.

⑤④ COMPOSITION COMPRENANT UN COMPOSÉ DE TYPE THIOPYRIDINONE ET DES ÉMULSIFIANTS À BASE DE POLYGLYCÉRYLE.

⑤⑦ COMPOSITION COMPRENANT UN COMPOSÉ DE
TYPE THIOPYRIDINONE ET DES ÉMULSIFIANTS À
BASE DE POLYGLYCÉRYLE

Une composition cosmétique huile-dans-eau
comprenant : un composé de type thiopyridinone ; un ou
plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras ; une phase
huileuse ; et dans laquelle la composition cosmétique huile-
dans-eau est une macroémulsion et dans laquelle le compo-
sé de type thiopyridinone pénètre rapidement et en quantité
élevée.

Figure pour l'abrégé : néant

FR 3 141 624 - A1



Description

Titre de l'invention : COMPOSITION COMPRENANT UN COMPOSÉ DE TYPE THIOPYRIDINONE ET DES ÉMULSIFIANTS À BASE DE POLYGLYCÉRYLE

DOMAINE DE L'INVENTION

[0001] Des compositions cosmétiques amplifiant la pénétration de principes actifs dans la peau sont fournies conjointement avec des procédés d'utilisation relatifs à celles-ci.

CONTEXTE DE L'INVENTION

[0002] Il existe une grande variété d'ingrédients actifs pour le soin de la peau utilisés dans le domaine de la cosmétique et des compositions dermatologiques.

[0003] Il est préférable que les ingrédients actifs de soin de la peau soient absorbés par la peau ou qu'ils pénètrent dans la peau autant que possible. Cependant, l'absorption par la peau ou la pénétration cutanée de tels principes actifs de soin de la peau n'est pas facile en raison de la fonction de barrière de la peau. Ainsi, une approche possible pour améliorer la pénétration cutanée d'un principe actif de soin de la peau peut être d'utiliser un amplificateur de pénétration cutanée avec l'actif de soin de la peau.

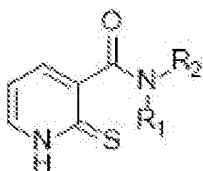
RÉSUMÉ DE LA DIVULGATION

[0004] La présente divulgation porte sur des compositions cosmétiques qui amplifient la pénétration de composé de type thiopyridinone (I) ou (I') dans la peau en utilisant des esters de polyglycéryle d'acide gras.

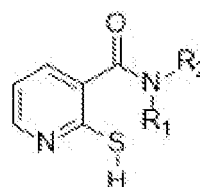
[0005] Les inventeurs ont découvert que la combinaison de composé de type thiopyridinone (I) ou (I') avec certains esters de polyglycéryle d'acide gras amplifierait la pénétration du composé de type thiopyridinone et contribuerait également à une pénétration rapide comparativement aux compositions utilisant des amplificateurs de pénétration connus.

[0006] Les compositions cosmétiques huile-dans-eau incluent typiquement :

[0007] au moins un composé sélectionné parmi les composés de formule (I) et le tautomère de formule (I') ci-dessous ; et leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates, seuls ou en mélange :



(I)



(I')

[0008] Formules (I) et (I') dans lesquelles :

[0009] -R₁ désigne un radical choisi parmi :

- [0010] a) un atome d'hydrogène ;
- [0011] b) un groupe alkyle saturé en C₁-C₁₀ linéaire ou en C₃-C₁₀ ramifié optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
 - [0012] i) -O-R₃
 - [0013] ii) -S-R₃ ;
 - [0014] - R₂ désigne un radical choisi parmi :
 - [0015] a) un atome d'hydrogène ;
 - [0016] b) un groupe hydrocarboné saturé en C₁-C₁₂ linéaire ou en C₃-C₁₂ ramifié ou en C₃-C₈ cyclique, optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
 - [0017] i) -O-R₃
 - [0018] ii) -S-R₃
 - [0019] iii) -C(O)-O-R₃ ;
 - [0020] iv) un groupe aryle en C₅-C₁₂, optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C₁-C₈ ;
- [0021] c) un groupe aryle en C₅-C₁₂, optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C₁-C₈
- [0022] -R₃ désigne un radical choisi parmi :
- [0023] a) un atome d'hydrogène ;
- [0024] b) un groupe alkyle saturé en C₁-C₁₀ linéaire ou en C₃-C₁₀ ramifié ;
- [0025] un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras ;
- [0026] une ou plusieurs huiles ; et
- [0027] dans laquelle la composition cosmétique huile-dans-eau est une macroémulsion.
- [0028] Dans certains modes de réalisation, la pénétration du composé de type thiopyridinone i) est rapide et amplifiée. Dans divers modes de réalisation, la composition amplifie la pénétration du composé de type thiopyridinone i) dans un essai de pénétration in vitro.
- [0029] Dans certains modes de réalisation, le composé de type thiopyridinone i) a une valeur logP se situant dans la plage d'environ -1,5 à environ 1,5.
- [0030] Dans certains modes de réalisation, la composition est sous la forme d'une macroémulsion huile-dans-eau. Dans divers modes de réalisation, la pénétration du composé de type thiopyridinone i) est améliorée grâce à l'utilisation d'un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras. Dans un ou plusieurs modes de réalisation, le composé de type thiopyridinone i) est présent d'environ 0,01 à environ 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique. Dans certains modes de réalisation, le composé de type thiopyridinone i) est présent d'environ 0,1 à environ 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique. Dans certains modes de réalisation, le composé de type thiopyridinone i) est présent d'environ 0,5 à environ

3 % en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique.

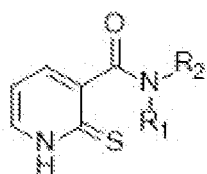
[0031] Dans certains modes de réalisation, les un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras ont un HLB d'environ 8 à environ 20. Dans divers modes de réalisation, les esters de polyglycéryle d'acide gras ont une fraction polyglycéryle dérivée de 2 à 10 glycérides, de préférence 2 à 8 glycérides, et de manière davantage préférée de 2 à 6 glycérides. Dans un ou plusieurs modes de réalisation, les un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras sont choisis parmi le monolaurate de polyglycéryle comprenant 2 à 6 unités de glycérol, le monocaprate de polyglycéryle comprenant 2 à 6 unités de glycérol, le monooléate de polyglycéryle comprenant 2 à 6 unités de glycérol, et le distéarate de polyglycéryle comprenant 2 à 6 unités de glycérol. Dans certains modes de réalisation, les un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras sont sélectionnés dans le groupe constitué du caprate de polyglycéryle-4, du dicaprate de polyglycéryle-6, du dioléate de polyglycéryle-6, du distéarate de polyglycéryle-6, et des mélanges de ceux-ci. Dans un ou plusieurs modes de réalisation, les un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras sont présents d'environ 0,5 à environ 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique.

[0032] Dans certains modes de réalisation, la phase huileuse est présente d'environ 2 à environ 25 % en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique. Dans divers modes de réalisation, les une ou plusieurs huiles sont choisies parmi les huiles d'ester, les huiles d'hydrocarbure, les alcools gras, les éthers gras, les carbonates, les huiles de silicone et les mélanges de ceux-ci.

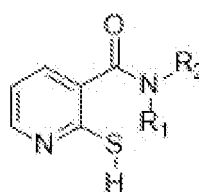
[0033] Dans un ou plusieurs modes de réalisation, la composition cosmétique peut avoir un pH se situant dans la plage d'environ 4,5 à environ 6,5, de préférence d'environ 5 à environ 6.

[0034] Dans certains modes de réalisation, les compositions cosmétiques huile-dans-eau peuvent inclure :

[0035] d'environ 0,01 à environ 10 % en poids d'au moins un composé sélectionné parmi les composés de formule (I) et le tautomère de formule (I') ci-dessous ; et leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates, seuls ou en mélange :



(I)



(I')

[0036] Formules (I) et (I') dans lesquelles :

[0037] -R₁ désigne un radical choisi parmi :

- [0038] a) un atome d'hydrogène ;
- [0039] b) un groupe alkyle saturé en C₁-C₁₀ linéaire ou en C₃-C₁₀ ramifié optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
- [0040] i) -O-R₃
- [0041] ii) -S-R₃ ;
- [0042] - R₂ désigne un radical choisi parmi :
- [0043] a) un atome d'hydrogène ;
- [0044] b) un groupe hydrocarboné saturé en C₁-C₁₂ linéaire ou en C₃-C₁₂ ramifié ou en C₃-C₈ cyclique, optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
- [0045] i) -O-R₃
- [0046] ii) -S-R₃
- [0047] iii) -C(O)-O-R₃ ;
- [0048] iv) un groupe aryle en C₅-C₁₂, optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C₁-C₈ ;
- [0049] c) un groupe aryle en C₅-C₁₂, optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C₁-C₈
- [0050] -R₃ désigne un radical choisi parmi :
- [0051] a) un atome d'hydrogène ;
- [0052] b) un groupe alkyle saturé en C₁-C₁₀ linéaire ou en C₃-C₁₀ ramifié ;
- [0053] environ 0,5 à environ 3 % en poids d'un ou plusieurs esters de polyglycérile d'acide gras ayant un HLB d'environ 8 à environ 20 ;
- [0054] une ou plusieurs huiles ; et
- [0055] dans laquelle la composition cosmétique huile-dans-eau est une macroémulsion et dans laquelle la pénétration du composé de type thiopyridinone i) est rapide et amplifiée.
- [0056] La présente divulgation porte sur des procédés d'utilisation de la composition cosmétique, comprenant l'application de la composition cosmétique de la présente divulgation sur la surface d'une peau, dans laquelle la composition cosmétique amplifie la pénétration du composé de type thiopyridinone dans la peau.
- [0057] Un autre aspect de la présente divulgation est les procédés d'augmentation du pourcentage du composé de type thiopyridinone déposé dans la peau, le procédé comprenant l'application topique de la composition cosmétique de la présente divulgation sur la peau, dans laquelle la composition cosmétique de la présente divulgation augmente le pourcentage du composé de type thiopyridinone déposé sur la peau.
- [0058] Ces aspects et d'autres de l'invention sont décrits plus en détail dans la description

détaillée de l'invention.

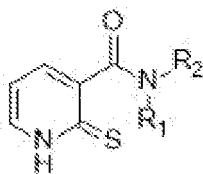
- [0059] La présente divulgation décrit des modes de réalisation exemplaires selon les concepts inventifs généraux et n'a pas pour but de limiter la portée de l'invention de quelque manière que ce soit. En effet, l'invention telle que décrite dans le mémoire descriptif est plus large que et non limitée par les modes de réalisation exemplaires présentés dans le présent document, et les termes utilisés dans le présent document ont leur pleine signification ordinaire.

Brève description des dessins

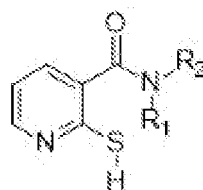
- [0060] [Fig.1] La [Fig.1] est un graphique montrant le pourcentage de pénétration du composé de type thiopyridinone (THP) appliqué pour les Exemples de Formule de base et comparatifs.
- [0061] [Fig.2] La [Fig.2] est un graphique montrant le pourcentage de pénétration du composé de type thiopyridinone (THP) appliqué pour les Exemples de l'invention et comparatifs.
- [0062] [Fig.3] La [Fig.3] est un graphique montrant le pourcentage de pénétration de niacinamide appliqué pour les Exemples de Formule de base et comparatifs.
- [0063] [Fig.4] La [Fig.4] est un graphique montrant le pourcentage de pénétration du composé de type thiopyridinone (THP) appliqué pour les Exemples de l'invention et comparatifs.
- [0064] Il est entendu que les divers aspects de la présente divulgation ne se limitent pas aux agencements et aux instruments montrés sur les figures.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE LA DIVULGATION

- [0065] La présente divulgation porte sur des compositions cosmétiques incluant typiquement au moins un composé correspondant à la formule (I) ou (I') suivante, appelé « composé de type thiopyridinone ».
- [0066] La présente divulgation porte sur des compositions cosmétiques qui amplifient la pénétration de composé de type thiopyridinone dans la peau en utilisant des esters de polyglycéryle d'acide gras.
- [0067] Les inventeurs ont découvert que la combinaison de composé de type thiopyridinone avec certains esters de polyglycéryle d'acide gras amplifierait la pénétration du composé de type thiopyridinone et contribuerait également à une pénétration rapide comparativement aux compositions utilisant des amplificateurs de pénétration connus.
- [0068] Les compositions cosmétiques huile-dans-eau incluent typiquement :
- [0069] au moins un composé sélectionné parmi les composés de formule (I) et le tautomère de formule (I') ci-dessous ; et leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates, seuls ou en mélange :



(I)



(I')

[0070] Formules (I) et (I') dans lesquelles :

[0071] -**R₁** désigne un radical choisi parmi :

[0072] a) un atome d'hydrogène ;

[0073] b) un groupe alkyle saturé en C₁-C₁₀ linéaire ou en C₃-C₁₀ ramifié optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :

[0074] i) -O-R₃

[0075] ii) -S-R₃ ;

[0076] -**R₂** désigne un radical choisi parmi :

[0077] a) un atome d'hydrogène ;

[0078] b) un groupe hydrocarboné saturé en C₁-C₁₂ linéaire ou en C₃-C₁₂ ramifié ou en C₃-C₈ cyclique, optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :

[0079] i) -O-R₃

[0080] ii) -S-R₃

[0081] iii) -C(O)-O-R₃ ;

[0082] iv) un groupe aryle en C₅-C₁₂, optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C₁-C₈ ;

[0083] c) un groupe aryle en C₅-C₁₂, optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C₁-C₈

[0084] -**R₃** désigne un radical choisi parmi :

[0085] a) un atome d'hydrogène ;

[0086] b) un groupe alkyle saturé en C₁-C₁₀ linéaire ou en C₃-C₁₀ ramifié ;

[0087] un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras ;

[0088] une ou plusieurs huiles ; et

[0089] Les formulations cosmétiques comprenant des composés de type thiopyridinone, un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras et une ou plusieurs huiles qui sont appropriées pour une application topique sur la peau incluent les compositions sous la forme de macroémulsions huile-dans-eau.

Composés de type thiopyridinone

[0090] Au sens de la présente divulgation, et sauf indication contraire :

[0091] un « groupe hydrocarboné saturé en C₁-C₁₂ linéaire ou en C₃-C₁₂ ramifié » est équivalent

à un « *groupe alkyle* (en C₁-C₁₂) linéaire ou (en C₃-C₁₂) ramifié » qui correspond à un groupe hydrocarboné saturé en C₁-C₁₂ linéaire ou en C₃-C₁₂ ramifié, et de préférence un groupe hydrocarboné en C₁-C₁₀ linéaire ou en C₃-C₁₀ ramifié, de manière davantage préférée un groupe hydrocarboné en C₁-C₆ linéaire ou en C₃-C₆ ramifié ; préférentiellement, les groupes linéaires ou ramifiés peuvent être choisis parmi méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle et tert-butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle et décyle.

- [0092] Plus préférentiellement, les groupes alkyles saturés linéaires ou ramifiés peuvent être choisis parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle et tert-butyle, pentyle, hexyle, heptyle et octyle, tels que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle.
- [0093] un groupe cyclique hydrocarboné saturé en C₃-C₈ est un groupe cycloalkyle mono ou bicyclique contenant de 3 à 8 atomes de carbone, notamment un groupe cycloalkyle monocyclique en C₅ à C₇ tel que le groupe cyclohexyle,
- [0094] un « *radical alcoxy* » est un radical alkyl-oxy pour lequel le radical alkyle est un radical hydrocarboné linéaire ou en C₁-C₁₆ ramifié et préférentiellement en C₁-C₈ ;
- [0095] lorsque le groupe alcoxy est optionnellement substitué, cela implique que le groupe alkyle est optionnellement substitué comme défini ci-avant ;
- [0096] un groupe « *aryle* » représente un groupe à base de carbone, monocyclique ou bicyclique, fusionné ou non, comprenant de 5 à 12 atomes de carbone, de préférence de 6 à 10 atomes de carbone, et dans lequel au moins un cycle est aromatique ; préférentiellement, le radical aryle est un groupe phényle, biphényle, naphtyle, de manière davantage préférée un groupe phényle ;
- [0097] le terme « *au moins un* » est équivalent au terme « *un ou plusieurs* » ; et
- [0098] le terme « *inclus* » pour une plage de concentrations signifie que les limites de cette plage sont incluses dans la plage définie.
- [0099] Les sels des composés de formule (I), (I'), (II) ou (II') tels que définis ci-après comprennent les sels classiques non toxiques desdits composés, tels que ceux formés à partir d'un acide organique ou inorganique ou d'une base organique ou inorganique.
- [0100] À titre de sels des composés de formule (I), (I'), (II) ou (II'), on peut mentionner :
- [0101] les sels obtenus par ajout du composé de formule (I) ou (II) à :
- [0102] une base minérale, telle que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde d'ammonium, l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde de lithium, et le carbonate ou hydrogénocarbonate de sodium, de potassium ou de calcium par exemple ;
- [0103] ou
- [0104] une base organique telle qu'une alkylamine primaire, secondaire ou tertiaire, par exemple la triéthylamine ou la butylamine. Cette alkylamine primaire, secondaire ou

tertiaire peut comprendre un ou plusieurs atomes d'azote et/ou d'oxygène et peut donc comprendre par exemple une ou plusieurs fonctions alcool ; on peut mentionner en particulier le 2-amino-2-méthylpropanol, l'éthanolamine, la triéthanolamine, le 2-diméthylaminopropanol, le 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol et la 3-(diméthylamino)propylamine.

[0105] On peut également citer les sels d'acides aminés, par exemple lysine, arginine, guanidine, acide glutamique et acide aspartique. De manière avantageuse, les sels des composés de formule (I) ou (II) (lorsqu'ils comprennent un groupe carboxy) peuvent être choisis parmi les sels de métal alcalin ou alcalino-terreux tels que les sels de sodium, potassium, calcium ou magnésium et les sels d'ammonium.

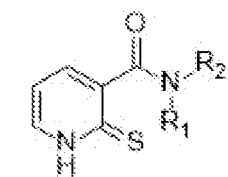
[0106] Un « sel d'acide organique ou inorganique » est plus particulièrement choisi parmi les sels choisis parmi un sel dérivé de i) acide chlorhydrique HCl, ii) acide bromhydrique HBr, iii) acide sulfurique H₂SO₄, iv) acides alkylsulfoniques : Alk-S(O)₂OH tels que l'acide méthanesulfonique et l'acide éthanesulfonique ; v) acides arylsulfoniques : Ar-S(O)₂OH tels que l'acide benzènesulfonique et l'acide toluènesulfonique ; vi) acide citrique ; vii) acide succinique ; viii) acide tartrique ; ix) acide lactique ; x) acides alcoxysulfoniques : Alk-O-S(O)OH tels que l'acide méthoxysulfonique et l'acide éthoxysulfonique ; xi) acides aryloxysulfoniques tels que l'acide toluénoxy-sulfonique et l'acide phénoxy-sulfonique ; xii) acide phosphorique H₃PO₄ ; xiii) acide acétique CH₃C(O)OH ; xiv) acide triflique CF₃SO₃H ; et xv) acide tétrafluoroborique HBF₄ ;

[0107] Les solvates acceptables des composés décrits dans la présente divulgation comprennent les solvates classiques tels que ceux formés lors de la préparation desdits composés du fait de la présence de solvants. On peut mentionner, à titre d'exemple, les solvates dus à la présence d'eau ou d'alcools linéaires ou ramifiés, tels que l'éthanol ou l'isopropanol.

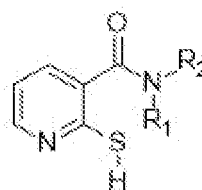
[0108] Les isomères optiques sont en particulier les énantiomères et les diastéréoisomères.

[0109] Les composés utilisés selon la présente divulgation correspondent donc à la formule (I) ou au tautomère (I') ci-dessous ou à leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange.

[0110]

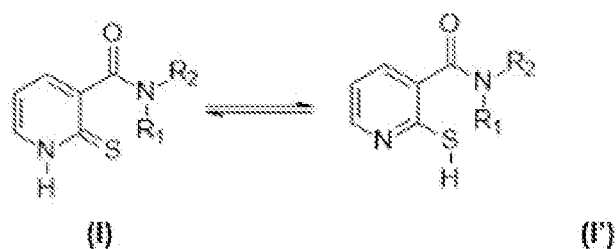


(I)



(I')

- [0111] Formules (I) et (I') dans lesquelles :
- [0112] R_1 désigne un radical choisi parmi :
- [0113] a) un atome d'hydrogène ;
- [0114] b) un groupe alkyle saturé en C_1 - C_{10} linéaire ou en C_3 - C_{10} ramifié optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
- [0115] i) $-O-R_3$
- [0116] ii) $-S-R_3$;
- [0117] R_2 désigne un radical choisi parmi :
- [0118] a) un atome d'hydrogène ;
- [0119] b) un groupe hydrocarboné saturé en C_1 - C_{12} linéaire ou en C_3 - C_{12} ramifié ou en C_3 - C_8 cyclique, optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
- [0120] i) $-O-R_3$
- [0121] ii) $-S-R_3$
- [0122] iii) $-C(O)-O-R_3$;
- [0123] iv) un groupe aryle en C_5 - C_{12} , optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C_1 - C_8 ;
- [0124] c) un groupe aryle en C_5 - C_{12} , optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C_1 - C_8
- [0125] R_3 désigne un radical choisi parmi :
- [0126] a) un atome d'hydrogène ;
- [0127] b) un groupe alkyle saturé en C_1 - C_{10} linéaire ou en C_3 - C_{10} ramifié ;
- [0128] Le composé (I') est la forme tautomère du composé (I) lorsqu'un équilibre tautomérique existe selon le schéma suivant :

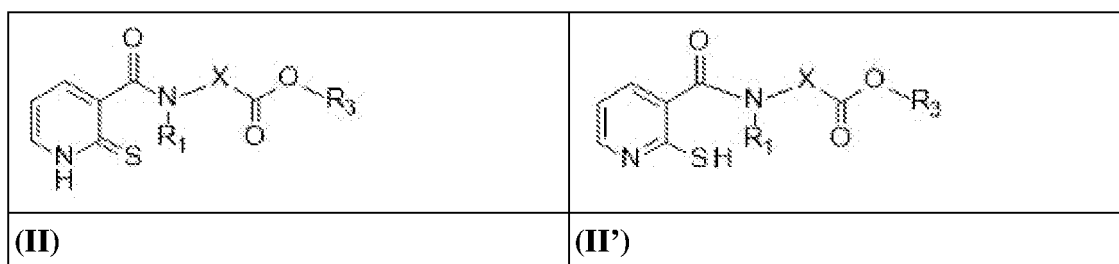


- [0129] Selon un mode de réalisation de la divulgation, R_1 représente un atome d'hydrogène.
- [0130] Selon un autre mode de réalisation de la divulgation, R_1 représente un groupe alkyle (en C_1 - C_{10}) linéaire ou un groupe alkyle (en C_3 - C_{10}) ramifié, notamment un groupe alkyle (en C_1 - C_6) linéaire ou un groupe alkyle (en C_3 - C_6) ramifié, tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyl, isobutyle, de manière davantage préférée éthyle. En particulier, ledit groupe alkyle de R_1 n'est pas substitué.

- [0131] Selon un mode de réalisation de la divulgation, R_2 représente un atome d'hydrogène.
- [0132] Selon un autre mode de réalisation de l'invention, R_2 représente un groupe alkyle (en C_1-C_{10}) linéaire ou un groupe alkyle (en C_3-C_{10}) ramifié, notamment un groupe alkyle (en C_1-C_6) linéaire ou un groupe alkyle (en C_3-C_6) ramifié, tel qu'un groupe méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, de manière davantage préférée méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle de R_2 n'étant pas substitué.
- [0133] Selon un autre mode de réalisation de l'invention, R_2 représente un groupe alkyle (en C_1-C_{10}) linéaire ou un groupe alkyle (en C_3-C_{10}) ramifié, notamment un groupe alkyle (en C_1-C_6) linéaire ou un groupe alkyle (en C_3-C_6) ramifié, tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, de manière davantage préférée méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle étant substitué par un ou plusieurs groupes sélectionnés parmi i), ii), iii) et iv) tels que définis ici auparavant. De préférence, ledit groupe alkyle étant substitué par un ou deux groupes sélectionnés parmi i), ii) et iii), de manière davantage préférée par un ou deux groupes sélectionnés parmi i) et iii), mieux substitué par un groupe iii) comme carboxy.
- [0134] Une autre variante pour le radical R_2 est que ledit groupe alkyle soit substitué par un groupe iv) notamment substitué par un groupe phényle.
- [0135] Selon un autre mode de réalisation de la divulgation, R_2 représente un groupe cycloalkyle (en C_3-C_8), de préférence un groupe cycloalkyle (en C_5-C_7) tel que le cyclohexyle.
- [0136] Selon un autre mode de réalisation de la divulgation, R_2 représente un groupe aryle en C_5-C_{12} optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C_1-C_8 , de préférence un groupe phényle en particulier non substitué.
- [0137] Selon un mode de réalisation, R_3 représente un atome d'hydrogène.
- [0138] Selon un autre mode de réalisation, R_3 représente un groupe alkyle saturé en C_1-C_{10} linéaire ou en C_3-C_{10} ramifié ; en particulier un groupe alkyle (en C_1-C_6) linéaire ou un groupe alkyle (en C_3-C_6) ramifié, de préférence un groupe alkyle (en C_1-C_4) tel que le groupe méthyle.
- [0139] De préférence, les composés de formule (I) et le tautomère (I') ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange, à titre de composant A) ;
- [0140] ont les significations suivantes :
- [0141] R_1 désigne un radical choisi parmi :
- [0142] a) un atome d'hydrogène ;
- [0143] b) un groupe alkyle saturé en C_1-C_6 linéaire ou en C_3-C_6 ramifié optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :

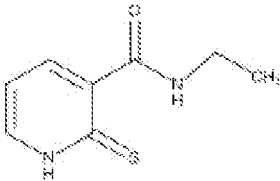
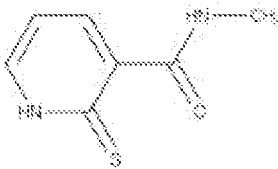
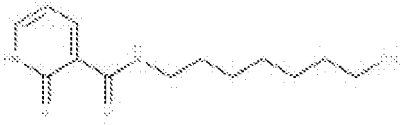
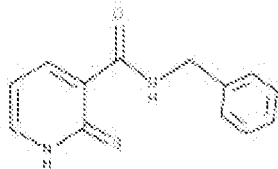
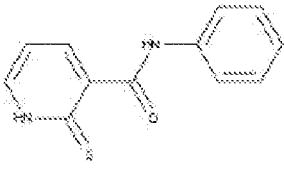
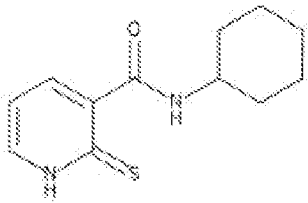
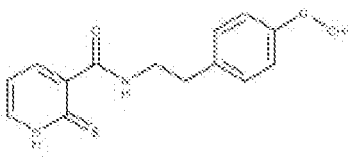
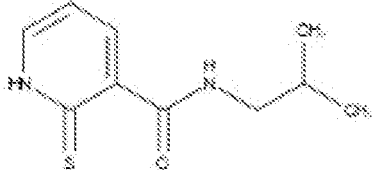
- [0144] i) -O-R₃
- [0145] ii) -S-R₃ ;
- [0146] de préférence optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes i)
- [0147] R₂ désigne un radical choisi parmi :
- [0148] a) un atome d'hydrogène ;
- [0149] b) un groupe hydrocarboné saturé en C₁-C₁₀ linéaire ou en C₃-C₁₀ ramifié ou cyclique en C₃-C₈ tel qu'en C5-C6, optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
- [0150] i) -O-R₃
- [0151] ii) -SR₃
- [0152] iii) -C(O)-O-R₃ ;
- [0153] iv) un groupe phényle optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C₁-C₄ tels que le méthoxy ;
- [0154] de préférence substitué par un ou plusieurs groupes sélectionnés parmi i) et iii), de préférence iii) tel que carboxy
- [0155] R₃ désigne un radical choisi parmi :
- [0156] a) un atome d'hydrogène ;
- [0157] b) un groupe alkyle saturé en C₁-C₆ linéaire ou en C₃-C₆ ramifié ;
- [0158] Préférentiellement, les composés de formule (I) et le tautomère (I') ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange ;
- [0159] ont les significations suivantes :
- [0160] R₁ désigne un radical choisi parmi :
- [0161] a) un atome d'hydrogène ;
- [0162] b) un groupe alkyle saturé en C₁-C₄ linéaire ou en C₃-C₄ ramifié optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi i) -OR₃, de manière davantage préférée non substitué ;
- [0163] R₂ désigne un radical choisi parmi :
- [0164] a) un atome d'hydrogène ;
- [0165] b) un groupe hydrocarboné saturé en C₁-C₁₀ linéaire ou en C₃-C₁₀ ramifié ou cyclique en C₃-C₈ tel qu'en C5-C6, optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
- [0166] i) -O-R₃
- [0167] iii) -C(O)-O-R₃ ;
- [0168] iv) un groupe aryle en C₅-C₁₂, optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C₁-C₄ ;
- [0169] R₃ désigne un radical choisi parmi :
- [0170] a) un atome d'hydrogène ;

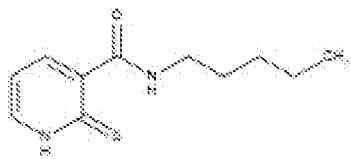
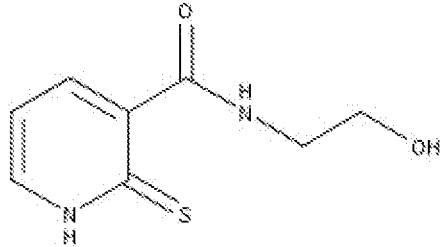
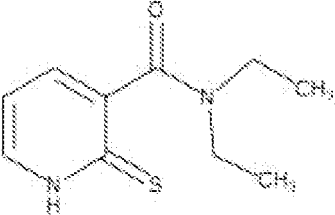
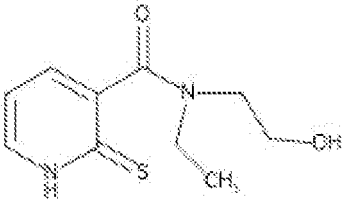
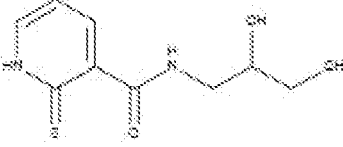
- [0171] b) un groupe alkyle saturé en C₁-C₄ linéaire ou en C₃-C₄ ramifié tel que méthyle ou éthyle.
- [0172] Préférentiellement, les composés de formule (I) et le tautomère (I') ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange ;
- [0173] ont les significations suivantes :
- [0174] R₁ est un atome d'hydrogène ; et
- [0175] R₂ désigne un radical choisi parmi :
- [0176] a) un atome d'hydrogène ;
- [0177] b) un groupe hydrocarboné saturé en C₁-C₅ linéaire ou en C₃-C₅ ramifié ou cyclique en C₃-C₈ tel qu'en C₅-C₆, substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi v) -C(O)-O-R₃, de préférence substitués par un groupe iii) -C(O)-O-R₃ ;
- [0178] R₂ est de manière encore davantage préférée un groupe hydrocarboné saturé en C₁-C₄ linéaire ou en C₃-C₄ ramifié substitué par un groupe iii) -C(O)-OR₃.
- [0179] Selon un autre mode de réalisation préféré, les composés de formule (I) et le tautomère (I') sont sélectionnés parmi les composés de formule (II) ainsi que les tautomères de ceux-ci, les sels de ceux-ci, les solvates de ceux-ci et les isomères optiques de ceux-ci, et les racémates de ceux-ci, seuls ou en mélange :

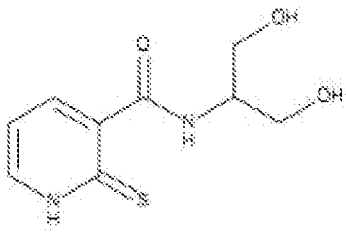
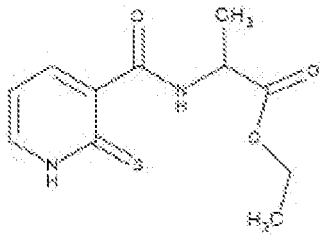
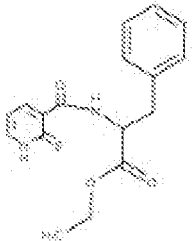
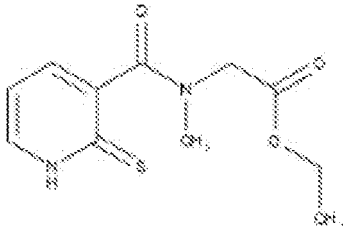
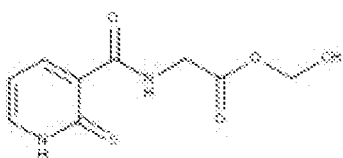
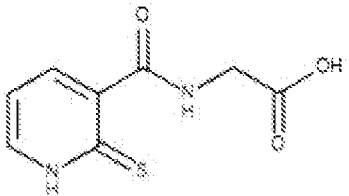
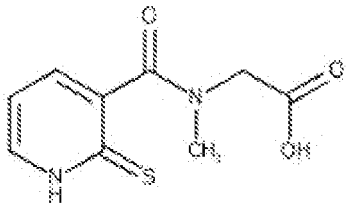


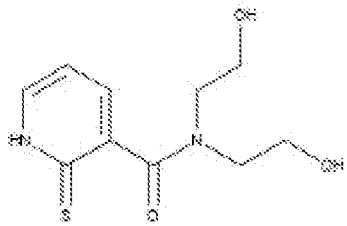
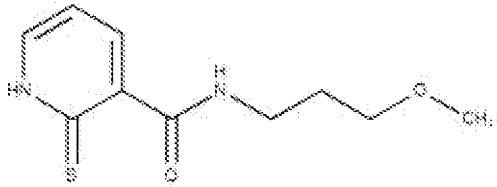
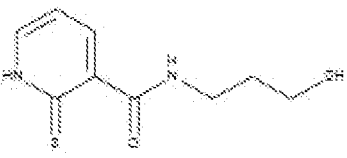
- [0180] Formules (I) et (I') dans lesquelles R₁ et R₃ ont la même signification que pour les composés de formule (I) et (I') et X désigne un radical alkylène -(CH₂)_n- avec n étant un nombre entier se situant dans la plage de 1 à 10 inclus, de préférence se situant dans la plage de 1 à 6, de manière davantage préférée se situant dans la plage de 1 à 4, tel que 1, de préférence R₃ représente un atome d'hydrogène.
- [0181] De préférence, les composés de formule (I), les composés suivants sont de préférence utilisés, et leur tautomère ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange :

No.	Structure	Nom chimique	N° CAS

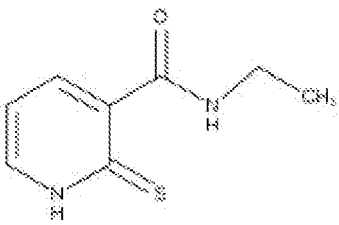
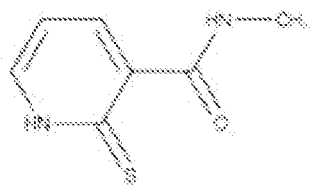
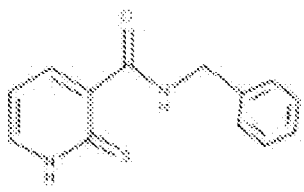
1		N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-75-5
2		N-méthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-74-4
3		N-octyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-77-7
4		N-benzyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-79-9
5		N-phényl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	104857-16-1
6		N-cyclohexyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-78-8
7		N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	923682-88-6
8		N-(2-méthylpropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	1100027-79-9

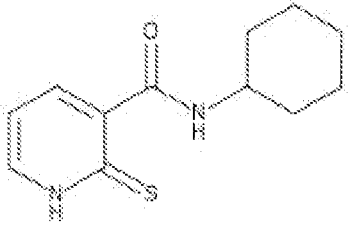
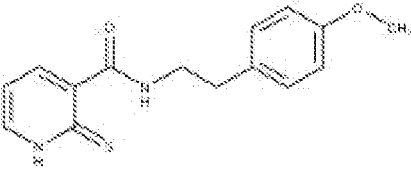
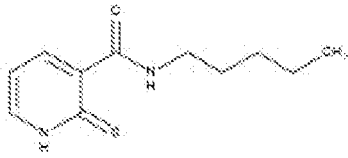
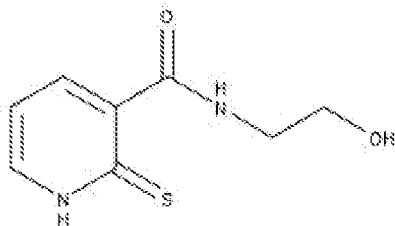
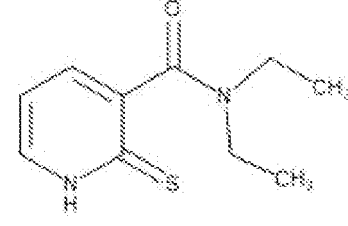
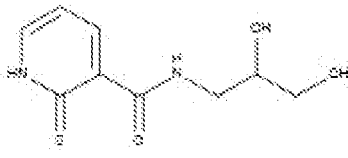
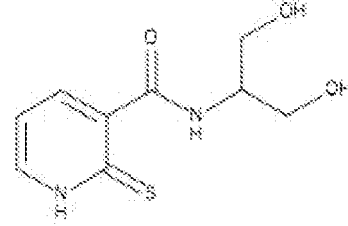
9		N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	330667-57-7
10		N-nonyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	1031149-44-6
11		N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
12		N,N-diéthyl 2-mercaptonicotinamide	
13		N-éthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
14		N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	

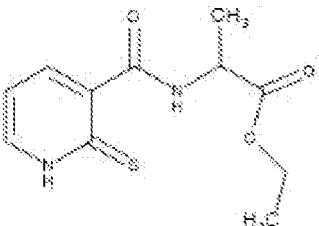
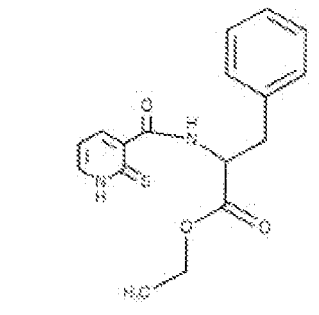
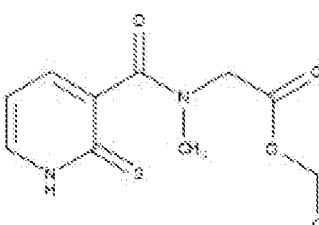
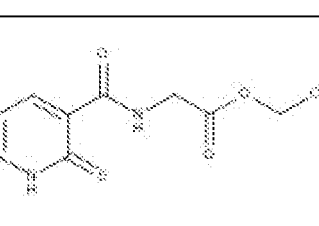
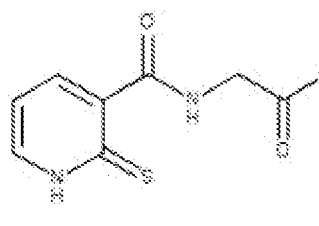
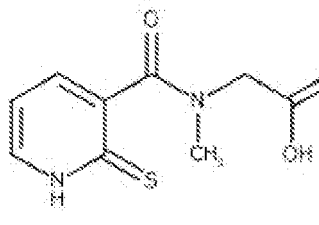
15		N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
16		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'ethyle	
17		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]phényl alaninate d'ethyle	
18		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'ethyle	
19		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'ethyle	
20		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	
21		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	

22		N,N-bis(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
23		N-(3-méthoxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
24		N-butyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	

[0182] Parmi ces composés, les composés suivants sont plus particulièrement préférés :

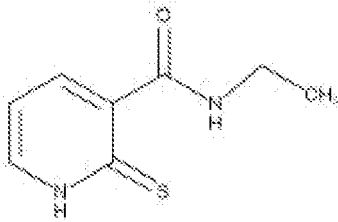
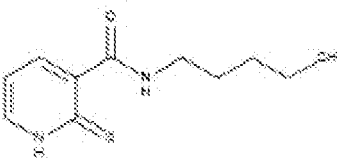
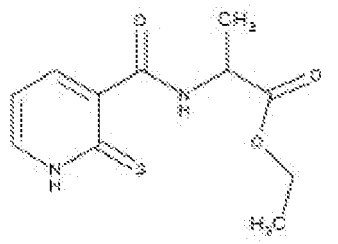
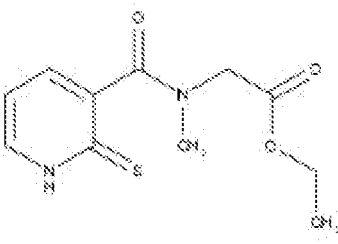
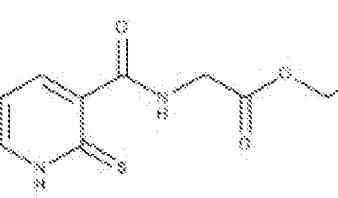
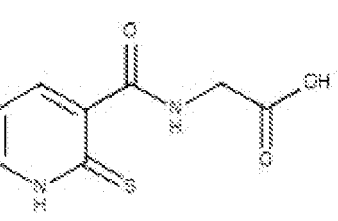
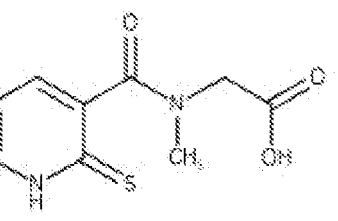
No.	Structure	Nom chimique	N° CAS
1		N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-75-5
2		N-méthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-74-4
4		N-benzyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-79-9

6		N-cyclohexyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-78-8
7		N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	923682-88-6
9		N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	330667-57-7
11		N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
12		N,N-diéthyl-2-mercaptonicotinamide	
14		N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
15		N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	

16		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'éthyle	
17		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]phényl alaninate d'éthyle	
18		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
19		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
20		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	
21		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	

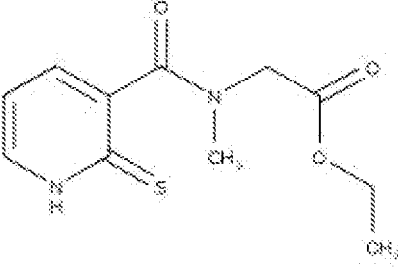
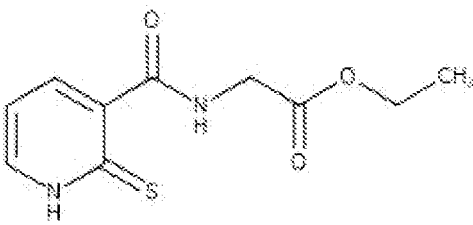
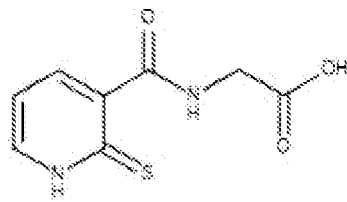
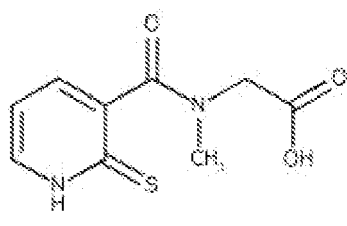
[0183] De manière davantage préférée, parmi ces composés, les composés suivants sont plus particulièrement préférés :

No.	Structure	Nom chimique	N° CAS

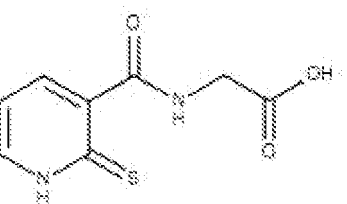
1		N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-75-5
9		N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	330667-57-7
16		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'éthyle	
18		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
19		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
20		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	
21		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	

[0184] De manière encore davantage préférée, parmi ces composés, les composés suivants

sont plus particulièrement préférés :

No.	Structure	Nom chimique	N° CAS
18		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
19		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
20		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	
21		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	

[0185] Dans un mode de réalisation le plus préféré, le composé selon la présente divulgation est le suivant :

20		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	
----	---	---	--

- [0186] Tous les composés peuvent être obtenus par un procédé chimique connu de l'homme du métier, à partir de réactifs disponibles dans le commerce. Nous pouvons par exemple utiliser le procédé de synthèse divulgué dans la demande de brevet européen EP3 390 363.
- [0187] La composition utilisée selon la divulgation comprend au moins un composé de formules (I) et/ou (II) tel que décrit ci-dessus, dans un milieu physiologiquement acceptable.
- [0188] Le composé (I), (I'), (II) et/ou (II') peut être présent dans la composition utilisée selon la divulgation en une quantité qui peut être entre 0,01 % et 10 % en poids, de préférence entre 0,1 % et 5 % en poids, en particulier de 0,5 % à 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition.
- [0189] Une valeur log P est une valeur du logarithme de base dix du coefficient de partage octan-1-ol/eau apparent. Les valeurs log p sont connues et sont déterminées par un essai standard qui détermine la concentration du composé (c) dans l'octan-1-ol et l'eau. Le log P peut être calculé selon la méthode décrite dans l'article de Meylan et Howard : Atom/Fragment contribution method for estimating octanol-water partition coefficients, J. Pharm. Sci., 84: 83-92, 1995. Cette valeur peut également être calculée à l'aide de nombreux progiciels disponibles dans le commerce, qui déterminent le log P en fonction de la structure d'une molécule. À titre d'exemple, il peut être fait mention du logiciel Epiwin de l'Agence Environnementale des États-Unis.
- [0190] Les valeurs peuvent notamment être calculées à l'aide du logiciel ACD (Advanced Chemistry Development) Solaris V4.67 ; elles peuvent également être obtenues auprès de Exploring QSAR: hydrophobic, electronic and steric constants (livre de référence professionnel ACS, 1995). Il existe également un site Internet qui fournit des valeurs estimées (adresse : <http://esc.syrres.com/interkow/kowdemo.htm>).
- [0191] La composition peut également inclure de la Vitamine B3 et ses dérivés.
- [0192] La vitamine B3, également appelée vitamine PP, est un composé de formule suivante :



- [0193] dans laquelle R peut être -CONH₂ (niacinamide), -COOH (acide nicotinique ou niacine), ou CH₂OH (alcool nicotinylique), -CO-NH-CH₂-COOH (acide nicotinique) ou -CO-NH-OH (acide niconityl hydroxamique).
- [0194] Ester de polyglycéryle d'acide gras
- [0195] La composition selon la présente divulgation comprend un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras ayant une valeur HLB de 8,0 ou plus, de préférence de 8,5 ou plus, et de manière davantage préférée de 9,0 ou plus. Un seul type d'ester de poly-

glycéryle d'acide gras peut être utilisé, mais deux types différents ou plus de premier ester de polyglycéryle d'acide gras peuvent être utilisés en combinaison.

- [0196] Les un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras peuvent avoir une valeur HLB de 8,0 à 20,0, de préférence de 8,5 à 18, et de manière davantage préférée de 9,0 à 14,0.
- [0197] Le terme HLB (« hydrophilic-lipophilic balance », rapport hydro-lipophile) est bien connu de l'homme du métier et reflète le rapport entre la partie hydrophile et la partie lipophile dans la molécule.
- [0198] Les un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras peuvent être choisis parmi les mono, di, tri esters et les esters supérieurs d'acide(s) gras saturé(s) ou insaturé(s).
- [0199] Il est préférable que les un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras comprennent 2 à 4 unités de glycérol, de préférence 3 ou 4 unités de glycérol, et de manière davantage préférée 4 unités de glycérol.
- [0200] L'acide gras pour la fraction acide gras ou la fraction acide gras des un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras peuvent comprendre 12 atomes de carbone ou moins, de préférence 11 atomes de carbone ou moins, et de manière davantage préférée 10 atomes de carbone ou moins. L'acide gras pour la fraction acide gras ou la fraction acide gras des un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras peuvent comprendre 4 atomes de carbone ou plus, de préférence 6 atomes de carbone ou plus, et de manière davantage préférée 8 atomes de carbone ou plus. L'acide gras pour la fraction acide gras ou la fraction acide gras des un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras peuvent comprendre 4 à 12, de préférence de 6 à 11, et de manière davantage préférée de 8 à 10 atomes de carbone.
- [0201] L'acide gras pour la fraction acide gras des un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras peut être saturé ou insaturé, et peut être sélectionné parmi l'acide caprylique, l'acide caprique et l'acide laurique.
- [0202] Les un ou plusieurs ester(s) de polyglycéryle d'acide gras peuvent être sélectionnés dans le groupe constitué du caprate de PG3 (HLB : environ 14), du caprylate de PG4 (HLB : 14), du laurate de PG4 (HLB : environ 14), du caprate de PG4 (HLB : 14), du myristate de PG5 (HLB : 15,4), du stéarate de PG5 (HLB : 15), de l'oléate de PG-5 (HLB 11,5), du caprylate de PG6 (HLB : 14,6), du caprate de PG6 (HLB : 13,1), du laurate de PG6 (HLB : 14,1), du laurate de PG10 (HLB : 15,2), du myristate de PG10 (HLB : 14,9), du stéarate de PG10 (HLB : 14,1), de l'isostéarate de PG10 (HLB : 13,7), du diisostéarate de PG-10 (HLB : 11), de l'oléate de PG10 (HLB : 13,0), du cocoate de PG10 (HLB : 16), et des mélanges de ceux-ci.
- [0203] Il peut être préférable que les un ou plusieurs ester(s) de polyglycéryle d'acide gras soient sélectionnés dans le groupe constitué du caprate de PG3 (HLB : environ 14), du caprylate de PG4 (HLB : 14), du laurate de PG4 (HLB : environ 14), du caprate de

PG4 (HLB : 14), et des mélanges de ceux-ci.

- [0204] Les un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras peuvent être choisis parmi les mono, di, tri esters et les esters supérieurs d'acide(s) gras saturé(s) ou insaturé(s).
- [0205] L'acide gras pour la fraction acide gras ou la fraction acide gras des un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras peuvent comprendre 14 atomes de carbone ou plus, de préférence 16 atomes de carbone ou plus, et de manière davantage préférée 18 atomes de carbone ou plus. L'acide gras pour la fraction acide gras ou la fraction acide gras des un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras peuvent comprendre 30 atomes de carbone ou moins, de préférence 24 atomes de carbone ou moins, et de manière davantage préférée 20 atomes de carbone ou moins. L'acide gras pour la fraction acide gras ou la fraction acide gras des un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras peuvent comprendre de 14 à 30, de préférence de 16 à 24, et de manière davantage préférée de 18 à 20 atomes de carbone.
- [0206] L'acide gras pour la fraction acide gras des un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras peut être saturé ou insaturé, et peut être sélectionné parmi l'acide myristique, l'acide stéarique, l'acide isostéarique et l'acide oléique.
- [0207] Les un ou plusieurs ester(s) de polyglycéryle d'acide gras peuvent être sélectionnés dans le groupe constitué du sesquicaprylate de PG2 (HLB : environ 8), du caprate de PG2 (HLB : 9,5), du laurate de PG2 (HLB : 8,5), du myristate de PG2 (HLB : 10), de l'isopalmitate de PG2 (HLB : 9), de l'oléate de PG4 (HLB : 10), du stéarate de PG4 (HLB : 9), de l'isostéarate de PG4 (HLB : 8,2), du distéarate de PG6 (HLB : 8), du distéarate de PG10 (HLB : environ 9), du tristéarate de PG10 (HLB : 8), du diisostéarate de PG10 (HLB : 10), du triisostéarate de PG10 (HLB : 8), du tricocoate de PG10 (HLB : 9), et des mélanges de ceux-ci.
- [0208] Il peut être préférable que les un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras soient sélectionnés dans le groupe constitué de l'isostéarate de PG2 (HLB : 8), de l'oléate de PG2 (HLB : 8), du sesquicaprylate de PG2 (HLB : environ 8), du caprate de PG2 (HLB : 9,5), du laurate de PG2 (HLB : 8,5), du myristate de PG2 (HLB : 10), de l'isopalmitate de PG2 (HLB : 9), de l'oléate de PG4 (HLB : 10), du stéarate de PG4 (HLB : 9), de l'isostéarate de PG4 (HLB : 8,2), et des mélanges de ceux-ci.
- [0209] À titre d'exemples des un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras, on peut mentionner Sunsoft® Q-17D(G) de Taiyo Kagaku Co., Ltd., Sunsoft® A-121E-C de Taiyo Kagaku Co., Ltd., et Tegosoft® PC 41 de Evonik Co., Ltd.
- [0210] La quantité des un ou plusieurs ester(s) de polyglycéryle d'acide gras dans la composition selon la présente divulgation peut être d'environ 0,5 à environ 3 % en poids par rapport au poids total de la composition cosmétique.
- [0211] Le total des un ou plusieurs ester(s) de polyglycéryle d'acide gras dans la composition est typiquement en une quantité d'environ 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4,

1,5 à environ 1,5, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8 ou 3,0 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

[0212] Émulsifiants

[0213] Dans certains modes de réalisation, la composition cosmétique peut inclure un ou plusieurs émulsifiants.

Huile(s)

[0214] Les compositions cosmétiques incluent une phase huileuse comprenant une ou plusieurs huiles. La quantité de phase huileuse (par exemple, la quantité totale des huiles) est typiquement de 0,5 à 40 % en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique. Dans certains cas, la composition cosmétique inclut des huiles qui sont des huiles à base de plantes ou végétales.

[0215] La quantité des huiles présentes dans la composition cosmétique peut être d'environ 0,5 à environ 40 % en poids, environ 0,5 à environ 38 % en poids, environ 0,5 à environ 34 % en poids, environ 0,5 à environ 32 % en poids ; 0,5 à environ 30 % en poids, 0,5 à environ 28 % en poids, 0,5 à environ 26 % en poids, 0,5 à environ 24 % en poids, environ 1 à environ 40 % en poids, 1 à environ 38 % en poids, 1 à environ 36 % en poids, 1 à environ 34 % en poids, 1 à environ 32 % en poids, 1 à environ 30 % en poids, 1 à environ 28 % en poids, 1 à environ 26 % en poids, 1 à environ 24 % en poids, environ 2 à environ 40 % en poids, 2 à environ 38 % en poids, 2 à environ 36 % en poids, 2 à environ 34 % en poids, 2 à environ 32 % en poids, 2 à environ 30 % en poids, 2 à environ 28 % en poids, 2 à environ 26 % en poids, 2 à environ 24 % en poids, environ 3 à environ 40 % en poids, environ 3 à environ 38 % en poids, environ 3 à environ 36 % en poids, environ 3 à environ 34 % en poids, environ 3 à environ 32 % en poids, environ 3 à environ 30 % en poids, environ 3 à environ 28 % en poids, environ 3 à environ 26 % en poids, environ 3 à environ 24 % en poids, environ 4 à environ 40 % en poids, environ 4 à environ 38 % en poids, environ 4 à environ 36 % en poids, environ 4 à environ 34 % en poids, environ 4 à environ 32 % en poids, environ 4 à environ 30 % en poids, environ 4 à environ 28 % en poids, environ 4 à environ 26 % en poids, environ 5 à environ 40 % en poids, environ 5 à environ 38 % en poids, environ 5 à environ 36 % en poids, environ 5 à environ 34 % en poids, environ 5 à environ 32 % en poids, environ 5 à environ 30 % en poids, environ 5 à environ 28 % en poids, environ 5 à environ 26 % en poids, ou environ 5 à environ 24 % en poids, y compris toutes les plages et les sous-plages intermédiaires, par rapport au poids total de la composition cosmétique.

[0216] De plus et/ou en variante, la composition cosmétique peut exclure les huiles synthétiques. Dans certains cas, la composition cosmétique peut exclure les huiles autres que les huiles à base de plantes et végétales. Par exemple, la quantité d'huiles synthétiques et/ou d'huiles autres que les huiles à base de plantes et végétales peut être

d'environ 5 % en poids ou moins, environ 4 % en poids ou moins, environ 3 % en poids ou moins, environ 2 % en poids ou moins, environ 1 % en poids ou moins, ou environ 0,5 % en poids ou moins, par rapport au poids total de la composition cosmétique. Dans au moins un mode de réalisation, la composition cosmétique est exempte ou essentiellement exempte d'huiles synthétiques et/ou d'huiles autres que les huiles à base de plantes et végétales.

- [0217] Le terme « huile » désigne toute substance grasse qui est sous forme liquide à température ambiante (20-25 °C) et à pression atmosphérique (760 mmHg). Souvent, au moins l'une des huiles dans la composition cosmétique fait partie d'une phase huileuse. Une « phase huileuse » est une phase comprenant au moins une huile qui peut inclure des ingrédients liposolubles et lipophiles additionnels et les substances grasses. Une huile qui convient à la présente utilisation peut être volatile ou non volatile. Le terme « huile volatile » désigne une huile qui est capable de s'évaporer au contact avec la peau ou une fibre kératinique en moins d'une heure, à température ambiante et pression atmosphérique. Une (des) huile(s) volatile(s) est (sont) liquide(s) à température ambiante et a (ont) une pression de vapeur non nulle, à température ambiante et pression atmosphérique, se situant dans la plage en particulier de 0,13 Pa à 40 000 Pa (10^{-3} à 300 mmHg). Le terme « huile non volatile » désigne une huile qui reste sur la peau ou la fibre kératineuse, à température ambiante et pression atmosphérique, pendant au moins plusieurs heures et qui en particulier a une pression de vapeur inférieure à 10^{-3} mmHg (0,13 Pa).

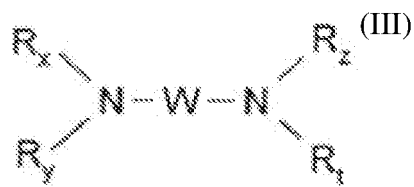
Agent de correction du pH

- [0218] La composition selon la présente invention peut comprendre au moins un agent de correction du pH (correcteur de pH). Deux agents de correction du pH ou plus peuvent être utilisés en combinaison. Ainsi, un seul type d'agent de correction du pH ou une combinaison de différents types d'agents de correction du pH peut être utilisé(e).
- [0219] En tant qu'agent de correction du pH, on peut utiliser au moins un agent acidifiant et/ou au moins un agent basifiant (agent alcalin).
- [0220] L'agent acidifiant peut être un acide monovalent ou polyvalent, tel que divalent.
- [0221] Les agents acidifiants peuvent être, par exemple, des acides minéraux (inorganiques) tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, ou des acides organiques tels que des acides carboxyliques, par exemple l'acide tartrique, l'acide citrique et l'acide lactique, ainsi que des acides sulfoniques.
- [0222] L'agent basifiant peut être une base monovalente ou polyvalente, telle que divalente.
- [0223] Les agents basifiants peuvent être minéraux (inorganiques) ou organiques, ou hybrides.
- [0224] Les agents basifiants minéraux peuvent être choisis parmi l'ammoniaque aqueuse ; les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que les carbonates de sodium ou de

potassium et les bicarbonates de sodium ou de potassium ; les hydroxydes de métal alcalin tels que l'hydroxyde de sodium et l'hydroxyde de potassium ; et les mélanges de ceux-ci.

[0225] Les agents basifiants organiques peuvent être choisis parmi les amines organiques dont le pK_b à 25°C est inférieur à 12, de préférence inférieur à 10, et de manière encore plus avantageuse inférieur à 6. Il convient de noter qu'il s'agit du pK_b correspondant à la fonction de plus grande basicité. En outre, les amines organiques ne comprennent aucune chaîne grasse alkyle ou alcényle comprenant plus de dix atomes de carbone.

[0226] L'agent basifiant organique peut être choisi, par exemple, parmi les alcanolamines, éthylènediamines oxyéthylénées et/ou oxypropylénées, acides aminés et composés amine de formule (III) ci-dessous :



[0227] dans laquelle

[0228] W représente un radical alkylène divalent en C₁-C₆ optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxyles ou un radical alkyle en C₁-C₆, et optionnellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O et N, et

[0229] R_x, R_y, R_z et R_t, qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₆, hydroxyalkyle en C₁-C₆, ou aminoalkyle en C₁-C₆.

[0230] Des exemples de composés amine de formule (III) qui peuvent être mentionnés incluent le 1,3-diaminopropane, le 1,3-diamino-2-propanol, la spermine et la spermidine.

[0231] Le terme « alcanolamine » désigne une amine organique comprenant une fonction amine primaire, secondaire ou tertiaire, et un ou plusieurs groupes alkyle linéaires ou ramifiés en C₁-C₈ portant un ou plusieurs radicaux hydroxyle.

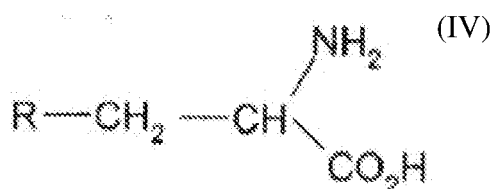
[0232] Les alcanolamines telles que les monoalcanolamines, les dialcanolamines ou les trialcanolamines comprenant un à trois radicaux hydroxyalkyle en C₁-C₄ identiques ou différents peuvent convenir à la présente invention. Parmi les composés de ce type, on peut mentionner la monoéthanolamine (MEA), la diéthanolamine, la triéthanolamine, la monoisopropanolamine, la diisopropanolamine, la N-diméthylaminoéthanolamine, le 2-amino-2-méthyl-1-propanol, la triisopropanolamine, le 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol, le 3-amino-1,2-propanediol, le 3-diméthylamino-1,2-propanediol et le tris(hydroxyméthylamino)méthane.

[0233] Les acides aminés qui peuvent être utilisés sont d'origine naturelle ou synthétique, sous leur forme L, D ou racémique, et comprennent au moins une fonction acide choisie plus particulièrement parmi les fonctions acide carboxylique, acide sulfonique, acide phosphonique ou acide phosphorique. Les acides aminés peuvent être sous forme neutre ou ionique.

[0234] Comme acides aminés pouvant être utilisés dans la présente invention, on peut mentionner notamment l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'alanine, l'arginine, l'ornithine, la citrulline, l'asparagine, la carnitine, la cystéine, la glutamine, la glycine, l'histidine, la lysine, l'isoleucine, la leucine, la méthionine, la N-phénylalanine, la proline, la sérine, la taurine, la thréonine, le tryptophane, la tyrosine et la valine.

[0235] Il peut être préférable que les acides aminés soient des acides aminés basiques comprenant une fonction amine additionnelle optionnellement incluse dans un cycle ou dans une fonction uréido.

[0236] De tels acides aminés basiques peuvent préférablement être choisis parmi ceux correspondant à la formule (IV) ci-dessous :



[0237] dans laquelle

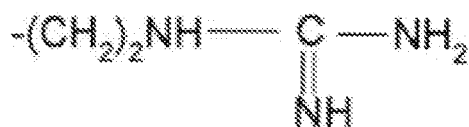
[0238] R représente un groupe choisi parmi :



[0239] $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$,

[0240] $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$,

[0241] $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, et



[0242] Les composés correspondant à la formule (IV) incluent histidine, lysine, arginine, ornithine et citrulline.

[0243] L'agent basifiant organique peut être choisi parmi les amines organiques de type hétérocyclique. Outre l'histidine qui a déjà été mentionnée dans les acides aminés, on peut mentionner en particulier la pyridine, la pipéridine, l'imidazole, le triazole, le tétrazole et le benzimidazole.

- [0244] L'agent basifiant organique peut également être choisi parmi les dipeptides d'acides aminés. Comme dipeptides d'acides aminés pouvant être utilisés dans la présente invention, on peut mentionner notamment la carnosine, l'ansérine et la baléine.
- [0245] L'agent basifiant organique peut également être choisi parmi les composés comprenant une fonction guanidine. Comme amines de ce type pouvant être utilisées dans la présente invention, outre l'arginine, qui a déjà été mentionnée comme acide aminé, on peut mentionner notamment la créatine, la créatinine, la 1,1-diméthylguanidine, la 1,1-diéthyl-guanidine, la glycocytamine, la metformine, l'agmatine, la N-amidinoalanine, l'acide 3-guanidino-propionique, l'acide 4-guanidinobutyrique et l'acide 2-([amino(imino)méthyl]amino)éthane-1-sulfonique.
- [0246] Dans un mode de réalisation préféré de la présente invention, l'agent basifiant organique peut être sélectionné parmi les acides aminés, de préférence les acides aminés basiques, et de manière davantage préférée l'arginine, la lysine, l'histidine ou les mélanges de ceux-ci. De manière encore davantage préférée, l'agent basifiant organique peut être de l'arginine.
- [0247] Les composés hybrides qui peuvent être mentionnés incluent les sels des amines mentionnées précédemment avec des acides tels que l'acide carbonique ou l'acide chlorhydrique. Le carbonate de guanidine ou le chlorhydrate de monoéthanolamine peuvent en particulier être utilisés.
- [0248] L'agent de correction du pH peut être présent en une quantité de 0,01 % en poids ou plus, de préférence de 0,05 % en poids ou plus, et de manière davantage préférée de 0,1 % en poids ou plus, par rapport au poids total de la composition.
- [0249] L'agent de correction du pH peut être présent en une quantité de 15 % en poids ou moins, de préférence de 10 % en poids ou moins, et de manière davantage préférée de 5 % en poids ou moins, par rapport au poids total de la composition.
- [0250] L'agent de correction du pH peut être présent en une quantité se situant dans la plage de 0,01 % à 15 % en poids, de préférence de 0,05 % à 10 % en poids et, de manière davantage préférée, de 0,1 % à 5 % en poids ou moins, par rapport au poids total de la composition.
- [0251] Il est préférable que la composition selon la présente invention ait un pH de 4,5 ou plus, et de manière davantage préférée de 5 ou plus.
- [0252] Il est préférable que la composition selon la présente invention ait un pH de 6,5 ou moins et, de manière davantage préférée, de 6 ou moins.
- [0253] Il est préférable que la composition selon la présente invention ait un pH de 4,5 à 6,5 et, de manière davantage préférée, de 5 à 6.
- [0254] Le pH de la composition signifie le pH de la phase aqueuse de la composition selon la présente invention.
- [0255] Il peut être préférable qu'au moins un tampon ou agent tampon soit également utilisé,

en tant qu'agent de correction du pH, en combinaison avec l'agent acidifiant et/ou l'agent basifiant, afin de stabiliser le pH de la composition selon la présente invention.

- [0256] En tant que tampon, on peut utiliser n'importe lequel des tampons communément connus. Par exemple, des sels d'acides ou de bases, de préférence des sels d'acides faibles ou de bases faibles, peuvent être utilisés. Par exemple, le citrate de sodium ou le lactate de sodium peut être utilisé en tant que tampon, si l'acide citrique ou l'acide lactique est utilisé en tant qu'agent acidifiant.

Système de support cosmétiquement acceptable

- [0257] Les compositions cosmétiques incluent un système de support cosmétiquement acceptable. Le terme « cosmétiquement acceptable » désigne un support qui est compatible avec tout substrat kératineux, et à cette fin, inclut l'eau et optionnellement les solvants à base d'eau hormis toute exclusion divulguée dans le présent document.

- [0258] Les compositions cosmétiques peuvent comprendre tout constituant normalement employé dans l'application topique et l'administration envisagées. On peut en particulier mentionner l'eau, les solvants, les polyols, les composés gras (à savoir décrits par la Fédération internationale des sociétés de chimie cosmétique, par exemple, dans *Cosmetic Raw Material Analysis and Quality Volume I : Hydrocarbons, Glycerides, Waxes and Other Esters* (Redwood Books, 1994)), les pigments, les charges, les silicones, les tensioactifs, les épaississants, les agents gélifiants, les conservateurs et leurs mélanges en toutes proportions.

Forme

- [0259] La composition selon la présente divulgation est sous forme de macroémulsion.

- [0260] Les macroémulsions sont des systèmes liquide-liquide dispersés, thermodynamiquement instables, ayant des tailles de particules se situant dans la plage de 1 à 100 μm (ordres de grandeur), qui, le plus souvent, ne se forment pas spontanément. Les macroémulsions diffusent efficacement la lumière et ont donc un aspect laiteux, car leurs gouttelettes sont plus grandes qu'une longueur d'onde de lumière.[1] Elles font partie d'une plus grande famille d'émulsions conjointement avec les mini-émulsions (ou les nanoémulsions). Comme pour toutes les émulsions, une phase sert d'agent de dispersion. Elle est souvent appelée phase continue ou externe. La (les) phase(s) restante(s) est (sont) une (des) phase(s) dispersée(s) ou interne(s), car les gouttelettes de liquide sont finement réparties entre les gouttelettes de phase continue plus grosses.[2] Ce type d'émulsion est thermodynamiquement instable, mais peut être stabilisé pendant une certaine période de temps avec les applications d'énergie cinétique.[1] Des tensioactifs (en tant qu'émulsifiants principaux) sont utilisés pour réduire la tension interfaciale entre les deux phases et induire une stabilité de macroémulsion pendant une durée utile. Les émulsions peuvent être stabilisées par

ailleurs avec des polymères, des particules solides (émulsions de décapage) ou des protéines.

- [0261] La macroémulsion peut avoir une phase dispersée ayant une taille de particule non inférieure à 600 nm au total au minimum. Le plus probablement dans une plage de l'ordre du micron, telle que de 0,8 à 20 microns. Elles ne se forment pas spontanément (comme le font les microémulsions).
- [0262] L'architecture ou la structure H/E, qui consiste en phases huileuses dispersées dans une phase aqueuse, a une phase aqueuse externe, et par conséquent si la composition selon la présente divulgation a l'architecture ou la structure H/E, elle peut fournir une sensation plaisante pendant l'utilisation en raison de la sensation de fraîcheur immédiate que la phase aqueuse peut fournir.
- [0263] La taille de particule peut être mesurée par un procédé de diffusion dynamique de la lumière. La mesure de la taille de particule peut être effectuée, par exemple, par la série d'analyseurs de taille de particule ELSZ-2000, commercialisée par Otsuka Electronics Co., Ltd.
- [0264] La taille de particule peut être un diamètre de particule moyen en volume ou un diamètre de particule moyen en nombre, de préférence un diamètre de particule moyen en volume.

Procédés d'utilisation

- [0265] La présente divulgation porte également sur des procédés d'utilisation des compositions cosmétiques décrites dans le présent document. Par exemple, les compositions cosmétiques peuvent être utilisées dans un procédé qui comprend l'application des compositions cosmétiques sur la peau humaine. Dans certains cas, la composition est appliquée sur le visage. Par ailleurs, la composition cosmétique peut être utilisée dans les procédés de dépigmentation, d'éclaircissement et/ou de blanchissement des matières kératiniques, de préférence de la peau, comprenant l'étape de : application sur la substance kératinique de la composition selon les compositions décrites dans le présent document. Les procédés mentionnés ci-dessus sont non thérapeutiques.
- [0266] La composition cosmétique peut être appliquée une fois par jour, deux fois par jour, ou plus d'une ou deux fois par jour. Dans certains cas, la composition est appliquée le soir avant le coucher. Dans d'autres cas, les compositions sont appliquées le matin. Dans encore d'autres cas, la composition peut être appliquée immédiatement après le lavage de la peau. Les compositions peuvent être utilisées une fois, ou pendant une série de jours, semaines ou mois. Par exemple, les compositions peuvent être utilisées quotidiennement pendant une période de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 semaines ou plus, ou mois.
- [0267] La présente divulgation porte également sur un procédé cosmétique non théra-

peutique de dépigmentation, d'éclaircissement et/ou de blanchissement des matières kératiniques, de préférence de la peau, comprenant l'étape d'application sur la substance kératinique de la composition selon les compositions décrites dans le présent document.

- [0268] Un autre aspect de la présente divulgation porte sur une utilisation de :
 [0269] Un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras ;
 [0270] pour amplifier ou améliorer la pénétration dans la peau de
 [0271] composé de type thiopyridinone ;
 [0272] dans une composition sous la forme d'une macroémulsion comprenant :
 [0273] Une ou plusieurs huiles.

EXEMPLES

- [0274] Une mise en œuvre de la présente divulgation est fournie au moyen des exemples suivants. Les exemples suivants servent à expliquer certains aspects de la technologie sans être de nature limitative.

Exemple 1

- [0275] **Exemple 1 :** Synthèse du composé 20
 [0276] Le composé 20 est synthétisé comme divulgué dans l'exemple 2 du brevet EP3 390 363.

Exemple 2

- [0277] **(Compositions de l'invention)**
 [0278] Les compositions suivantes selon les Exemples inventifs 1 à 3, la Formule de base et les Exemples comparatifs 1 à 4 montrés dans le Tableau 1 et 2, ont été préparées en utilisant la procédure générale suivante.
 [0279] Généralement, les matières premières solubles dans l'eau (moins les principes actifs) ont été ajoutées à la cuve principale et dissoutes. Des polymères ont ensuite été ajoutés et mélangés jusqu'à ce qu'ils soient bien dispersés. Le lot a été chauffé à 75 °C. Dans une cuve latérale, les composés gras, les silicones, et les émulsifiants/tensioactifs ont été mélangés ensemble et chauffés à 75 °C. La cuve latérale a été ajoutée à la cuve principale tout en homogénéisant correctement. Lorsqu'il était bien émulsifié, le lot a été refroidi à température ambiante, et des principes actifs et des charges ont été ajoutés.

- [0280] [Tableau 1] Compositions inventives

	INCI US	Ex. inventif 1	Ex. inventif 2	Ex. inventif 3
a	compound of Thiopyridinone type (THP)	0,50	0,50	0,50
	Niacinamide	10,00	10,00	10,00

b	Polyglyceryl-4 Caprate	1,62	1,62	1,62
	Emulsifiers	2,5	3,5	3,61
c	Oils	12,3	12,4	12,4
Polymère	Polymer	1,37	1,37	1,37
Charge	Filler	0,40	0,40	0,40
Agent chélateur	Chelating Agent	0,11	0,11	0,11
Composé actif	Active Compound	1,40	1,40	1,40
Vitamine	Vitamin	0,25	0,25	0,25
Correcteur de pH, conservateur	Ph Adjuster, Preservative	1,50	1,50	1,50
solvants solubles dans l'eau	water-soluble solvents	11,21	11,21	11,23
Eau	Water	Q.S.	Q.S.	Q.S.

[0281] [Tableau 2] Compositions comparatives

	INCI US	Formule de base	Ex. comp. 1	Ex. comp. 2	Ex. comp. 3	Ex. comp. 4
	compound of Thi-pyridinone type (THP)	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
	Niacinamide	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Émulsifiants	Emulsifiers	2,5	2,5	2,5	2,61	4,3
	Oils	12,3	12,3	12,3	12,3	12,3
Polymère	Polymers	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37
charge	Filler	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
agent chélateur	chelating agent	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
composé actif	active compound	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40

vitamine	vitamin	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Solvant soluble dans l'eau	Water soluble solvent	11,21	11,21	14,21	11,23	11,21
Correcteur de pH	pH adjuster	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
solvant	Water	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

Exemple 3

- [0282] Des Exemples inventifs et des Exemples comparatifs ont été soumis à essai pour mesurer la pénétration amplifiée des principes actifs. La pénétration amplifiée des Exemples inventifs et comparatifs a été évaluée en suivant la procédure décrite ci-dessous.
- [0283] Les expériences d'essai de pénétration ont été effectuées dans une cellule de diffusion de Franz (Hanson) avec une membrane Strat-M (Millipore, diamètre de 15 mm). Cet équipement était composé d'une partie donatrice et d'une partie réceptrice, la membrane Strat-M étant intercalée entre les parties donatrice et réceptrice. La partie réceptrice d'un volume prédéterminé a été remplie d'une solution réceptrice (0,25 % en poids de Tween 80/eau désionisée) maintenue à une température de 32 °C, qui a été agitée en continu avec une petite barre magnétique. Chacune des compositions selon les Exemples 1-3 et les Exemples comparatifs 1-4 a été étalée avec une spatule sur la membrane de la partie donatrice avec une quantité de 30 mg/cm². Après 5 heures, 200 µl de solution réceptrice ont été retirés de la partie réceptrice, tout en fournissant la même quantité d'une nouvelle solution réceptrice à la partie réceptrice afin de maintenir les mêmes conditions de pénétration. La solution réceptrice retirée a été analysée par HPLC afin de déterminer la quantité d'ingrédient actif dans la solution réceptrice. Le pourcentage d'ingrédient actif qui a traversé la membrane a été calculé en divisant la quantité détectée d'ingrédient actif dans la solution réceptrice par la quantité d'ingrédient actif étalée sur la membrane. La quantité de principe actif dans la cellule a ensuite été représentée en fonction du temps pour déterminer la vitesse de diffusion à travers la membrane, ainsi que la quantité totale diffusée après 24 heures.
- [0284] Le but de l'étude était de montrer que l'ester de polyglycéryle d'acide gras était apte à amplifier la pénétration des principes actifs dans une macroémulsion huile-dans-eau traditionnelle.
- [0285] Plusieurs amplificateurs de pénétration ont été étudiés (à savoir éthoxydiglycol, isosorbure de diméthyle, dilauramidoglutamide lysine de sodium ainsi que d'autres matières premières qui ne sont pas connues pour être des amplificateurs de pénétration

(à savoir laureth-4 et caprate de polyglycéryle-4).

- [0286] Les résultats sont montrés sur la [Fig.1], 2, 3 et 4.
- [0287] La [Fig.1] et la [Fig.2] représentaient le pourcentage de la pénétration du composé de thiopyridinone (à savoir THP) à travers la membrane au cours du temps.
- [0288] La Formule de base a commencé à pénétrer à travers la membrane dans l'heure et a continué à augmenter au cours du temps jusqu'à atteindre un plateau après 24 heures. La Formule de base ne contenait pas d'ester de polyglycéryle d'acide gras ayant un HLB d'environ 8 à environ 20.
- [0289] L'Ex. comp. 1 et l'Ex. Comp. 2. montraient que la pénétration du THP était lente également au début. Dans le cas de l'Ex. comp. 2, on a même observé que la pénétration du composé de thiopyridinone était très limitée dans le temps. Dans le cas de l'Ex. comp. 1, la pénétration a augmenté lentement et a également atteint un plateau, mais toutefois elle n'a pas atteint le niveau élevé atteint avec la formule de base. Les deux Exemples comparatifs ne contenaient pas d'ester de polyglycéryle d'acide gras ayant un HLB d'environ 8 à environ 20.
- [0290] L'Ex. comp. 4 montrait un profil similaire à l'Ex. comp. 2. La pénétration du composé de thiopyridinone était lente et très limitée. Dans le cas de l'Ex. comp. 3, la pénétration était supérieure au début, puis atteignait un plateau. Les deux Exemples comparatifs ne contenaient pas d'ester de polyglycéryle d'acide gras ayant un HLB d'environ 8 à environ 20.
- [0291] Toutefois, l'Ex. inventif 1 montrait que la pénétration du composé de thiopyridinone était à environ 78 % au début ce qui était bien plus élevé que pour l'un quelconque des Ex. comp. Ensuite, la pénétration a continué à augmenter et était supérieure à 80 % après seulement quelques heures. Le niveau de pénétration était stable au bout de 24 heures. L'exemple inventif a prouvé que la présence d'un ester de polyglycéryle d'acide gras ayant un HLB d'environ 8 à environ 20 non seulement augmentait le niveau de pénétration du principe actif, mais étonnamment, le faisait presque immédiatement après l'application des produits sur la membrane.
- [0292] Ces expériences ont montré de manière surprenante que l'utilisation d'au moins un ester de polyglycéryle d'acide gras influence la vitesse de pénétration d'un ingrédient actif à travers la membrane mais a augmenté simultanément le % de pénétration à travers la membrane.
- [0293] La [Fig.3] et la [Fig.4] représentaient le pourcentage de la pénétration de Niacinamide à travers la membrane au cours du temps.
- [0294] La Formule de base a commencé à pénétrer à travers la membrane dans l'heure et a continué à augmenter au cours du temps jusqu'à atteindre un plateau après 24 heures. La Formule de base ne contenait pas d'ester de polyglycéryle d'acide gras ayant un HLB d'environ 8 à environ 20.

- [0295] L'Ex. comp. 1 et l'Ex. comp. 2. ont montré que la pénétration de Niacinamide était lente également au début. Dans le cas de l'Ex. comp. 2, on a même observé que la pénétration du THP était très limitée dans le temps. Dans le cas de l'Ex. comp. 1, la pénétration a augmenté lentement et a également atteint un plateau, mais toutefois elle n'a pas atteint le niveau élevé atteint avec la formule de base. Aucun des Exemples comparatifs ne contenait d'ester de polyglycéryle d'acide gras ayant un HLB d'environ 8 à environ 20.
- [0296] L'Ex. comp. 4 montrait un profil similaire à l'Ex. comp. 2. La pénétration du niacinamide était lente et très limitée. Dans le cas de l'Ex. comp. 3, la pénétration était supérieure au début, puis atteignait un plateau. Aucun des Exemples comparatifs ne contenait d'ester de polyglycéryle d'acide gras ayant un HLB d'environ 8 à environ 20.
- [0297] Toutefois, l'Ex. inventif 1 montrait que la pénétration du niacinamide était à environ 78 % au début, ce qui était bien plus élevé que pour l'un quelconque des Ex. comp. Ensuite, la pénétration a continué à augmenter et était supérieure à 80 % après seulement quelques heures. Le niveau de pénétration était stable au bout de 24 heures. L'exemple inventif a prouvé que la présence d'un ester de polyglycéryle d'acide gras ayant un HLB d'environ 8 à environ 20 non seulement augmentait le niveau de pénétration du principe actif, mais étonnamment, le faisait presque immédiatement après l'application des produits sur la membrane.
- [0298] Ces expériences ont montré de manière surprenante que l'utilisation d'au moins un ester de polyglycéryle d'acide gras influence la vitesse de pénétration d'un ingrédient actif à travers la membrane et a augmenté simultanément le % de pénétration à travers la membrane et potentiellement à travers la peau humaine.
- [0299] La comparaison de l'Ex. Inventif et des Ex. comparatifs 1, 2, 3, 4 ainsi que de la Formule de base ont montré de manière surprenante que l'utilisation d'au moins un ester de polyglycéryle d'acide gras amplifiait la pénétration de THP comparativement au cas dans lequel l'ester de polyglycéryle d'acide gras n'est pas présent, même si les Exemples comparatifs contenaient des amplificateurs de pénétration connus, tels que de l'éthoxydiglycol, de l'isosorbure de diméthyle, de la dilauramidoglutamide lysine de sodium. La pénétration est meilleure qu'avec les amplificateurs de pénétration connus.
- [0300] Bien que la divulgation ait été décrite en référence à des modes de réalisation décrits, il sera compris par l'homme du métier que diverses modifications peuvent être apportées et que des équivalents peuvent être substitués à des éléments de celle-ci sans s'écarter de la portée de la divulgation. En outre, de nombreuses modifications peuvent être apportées pour adapter une situation ou une matière particulière aux enseignements de la divulgation sans s'écarter de la portée essentielle de celle-ci. Par conséquent, il est prévu que la divulgation ne soit pas limitée au mode de réalisation

particulier divulgué comme étant le meilleur mode envisagé pour réaliser cette divulgation, mais que la divulgation inclue tous les modes de réalisation entrant dans la portée de l'invention.

- [0301] Le terme « INCI » est une abréviation d'International Nomenclature of Cosmetic Ingredients, qui est un système de noms fourni par le comité international de la nomenclature du Conseil des produits de soins personnels pour décrire les ingrédients des produits de soins personnels.
- [0302] « Au moins un(e) », tel qu'utilisé dans le présent document, signifie un(e) ou plusieurs et inclut ainsi des composants individuels ainsi que des mélanges/com-binaisons.
- [0303] Les termes transitionnels « comprenant », « consistant essentiellement en » et « consistant en », lorsqu'ils sont utilisés, sous leur forme initiale et modifiée, définissent la portée de la demande en ce qui concerne les éléments ou étapes supplémentaires non mentionnés, le cas échéant, qui sont exclus de la portée de la demande. Le terme « comprenant » est censé être inclusif ou large et n'exclut aucun élément, procédé, étape ou matière supplémentaire, non mentionné. Le terme « consistant en » exclut tout élément, étape ou matière autre que ceux spécifiés et, dans ce dernier cas, les impuretés ordinairement associées à la ou aux matières spécifiées. Le terme « consistant essentiellement en » limite la portée aux éléments, étapes ou matières spécifiés et à ceux qui n'affectent pas matériellement la ou les caractéristiques fondamentales et novatrices de la divulgation revendiquée. Tous les matières et procédés décrits dans le présent document qui concrétisent la présente divulgation peuvent, dans d'autres modes de réalisation, être définis plus spécifiquement par l'un quelconque des termes transitionnels « comprenant », « consistant essentiellement en » et « consistant en ».
- [0304] Les termes « exempt » et « dépourvu » indiquent qu'aucune matière exclue mesurable de manière fiable n'est présente dans la composition, typiquement 0 % en poids, par rapport au poids total de la composition. Le terme « essentiellement exempt » signifie que, bien qu'il soit préférable qu'aucune matière exclue ne soit présente dans la composition, il est possible d'avoir de très petites quantités de la matière exclue dans la composition de l'invention, à condition que ces quantités n'affectent pas matériellement les propriétés avantageuses de la composition. En particulier, « essentiellement exempt » signifie que la matière exclue peut être présente dans la composition en une quantité inférieure à environ 0,1 % en poids, par rapport au poids total de la composition.
- [0305] Tous les pourcentages et rapports sont calculés en poids sauf indication contraire. Tous les pourcentages sont calculés par rapport à la composition totale, sauf indication contraire. En général, à moins qu'il n'en soit expressément énoncé autrement dans le

présent document, le « poids » ou la « quantité » tel qu'il est utilisé dans le présent document en ce qui concerne le pourcentage d'un ingrédient se réfère à la quantité de matière première comprenant l'ingrédient, la matière première pouvant être décrite dans le présent document comme comprenant moins de et jusqu'à 100 % d'activité de l'ingrédient. Par conséquent, le pourcentage en poids d'un principe actif dans une composition est représenté comme la quantité de matière première contenant le principe actif qui est utilisée et peut ou non refléter le pourcentage final du principe actif, le pourcentage final du principe actif dépendant du pourcentage en poids du principe actif dans la matière première.

[0306] Les termes « pourcentage en poids » et « % en poids » peuvent être utilisés de manière interchangeable et signifient le pourcentage en poids, par rapport au poids total d'une composition, d'un article ou d'une matière, à l'exception de ce qui peut être spécifié en ce qui concerne, par exemple, une phase ou un système qui est un composant d'une composition, d'un article ou d'une matière. Toutes les plages et quantités indiquées dans le présent document sont censées inclure les sous-plages et les quantités en utilisant tout point divulgué en tant que borne. Ainsi, une plage de « 1 % à 10 % », telle que de 2 % à 8 %, telle que de 3 % à 5 % » est destinée à englober des plages de « 1 % à 8 % », « 1 % à 5 % », « 2 % à 10 % », et ainsi de suite. Tous les chiffres, quantités, plages, etc. sont censés être modifiés par le terme « environ », qu'il en soit ou non expressément fait mention. De même, une plage donnée de « environ 1 % à 10 % » est destinée à voir ses bornes à la fois de 1 % et de 10 % modifiées par le terme « environ ». En outre, il est entendu que lorsqu'une quantité d'un composant est donnée, elle est censée signifier la quantité de matière active, sauf indication contraire expresse.

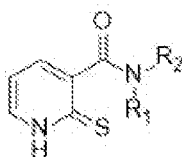
[0307] Bien que les plages numériques et les paramètres définissant la portée générale de la divulgation soient des approximations, sauf indication contraire, les valeurs numériques présentées dans les exemples spécifiques sont rapportées aussi précisément que possible. Cependant, toute valeur numérique contient intrinsèquement certaines erreurs résultant nécessairement de l'écart-type constaté dans leurs mesures d'essai respectives. L'exemple qui suit sert à illustrer des modes de réalisation de la présente divulgation sans toutefois être limitatif par nature.

Revendications

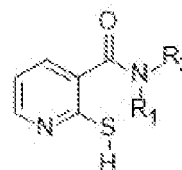
[Revendication 1]

Composition cosmétique huile-dans-eau comprenant :

- i. au moins un composé sélectionné parmi les composés de formule (I) et le tautomère de formule (I') ci-dessous ou leurs sels ; et leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates, seuls ou en mélange :



(I)



(I')

Formules (I) et (I') dans lesquelles :

-**R₁** désigne un radical choisi parmi :

- a) un atome d'hydrogène ;
- b) un groupe alkyle saturé en C₁-C₁₀ linéaire ou en C₃-C₁₀ ramifié optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :

i) -O-R₃

ii) -S-R₃ ;

- **R₂** désigne un radical choisi parmi :

- a) un atome d'hydrogène ;
- b) un groupe hydrocarboné saturé en C₁-C₁₂ linéaire ou en C₃-C₁₂ ramifié ou en C₃-C₈ cyclique, optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :

i) -O-R₃

ii) -S-R₃

iii) -C(O)-O-R₃ ;

- iv) un groupe aryle en C₅-C₁₂, optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C₁-C₈ ;

- c) un groupe aryle en C₅-C₁₂, optionnellement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C₁-C₈

-**R₃** désigne un radical choisi parmi :

- a) un atome d'hydrogène ;
- b) un groupe alkyle saturé en C₁-C₁₀ linéaire ou en C₃-C₁₀ ramifié ;

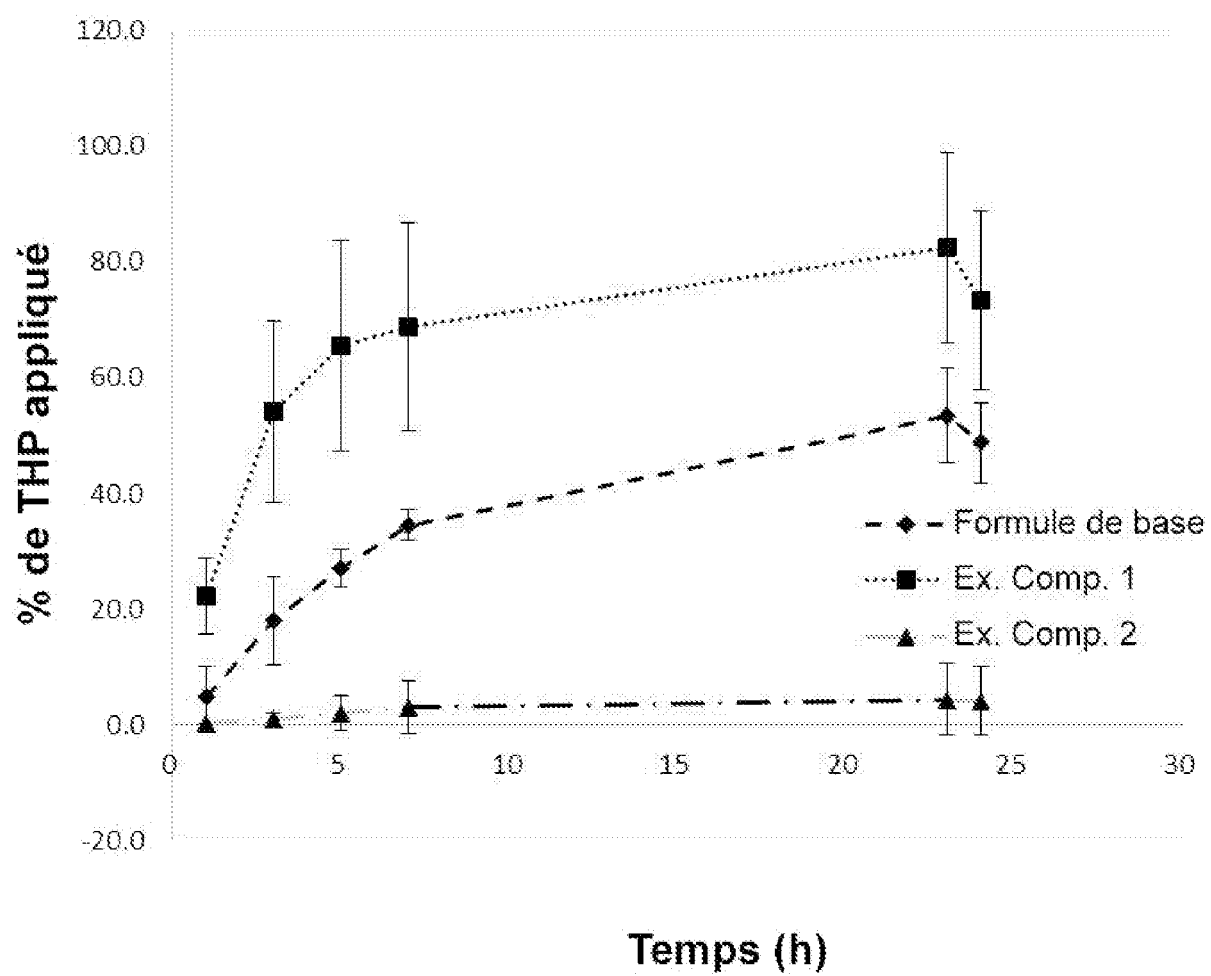
- i. un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras ;
- ii. une ou plusieurs huiles ; et

dans laquelle la composition cosmétique huile-dans-eau est une macroémulsion.

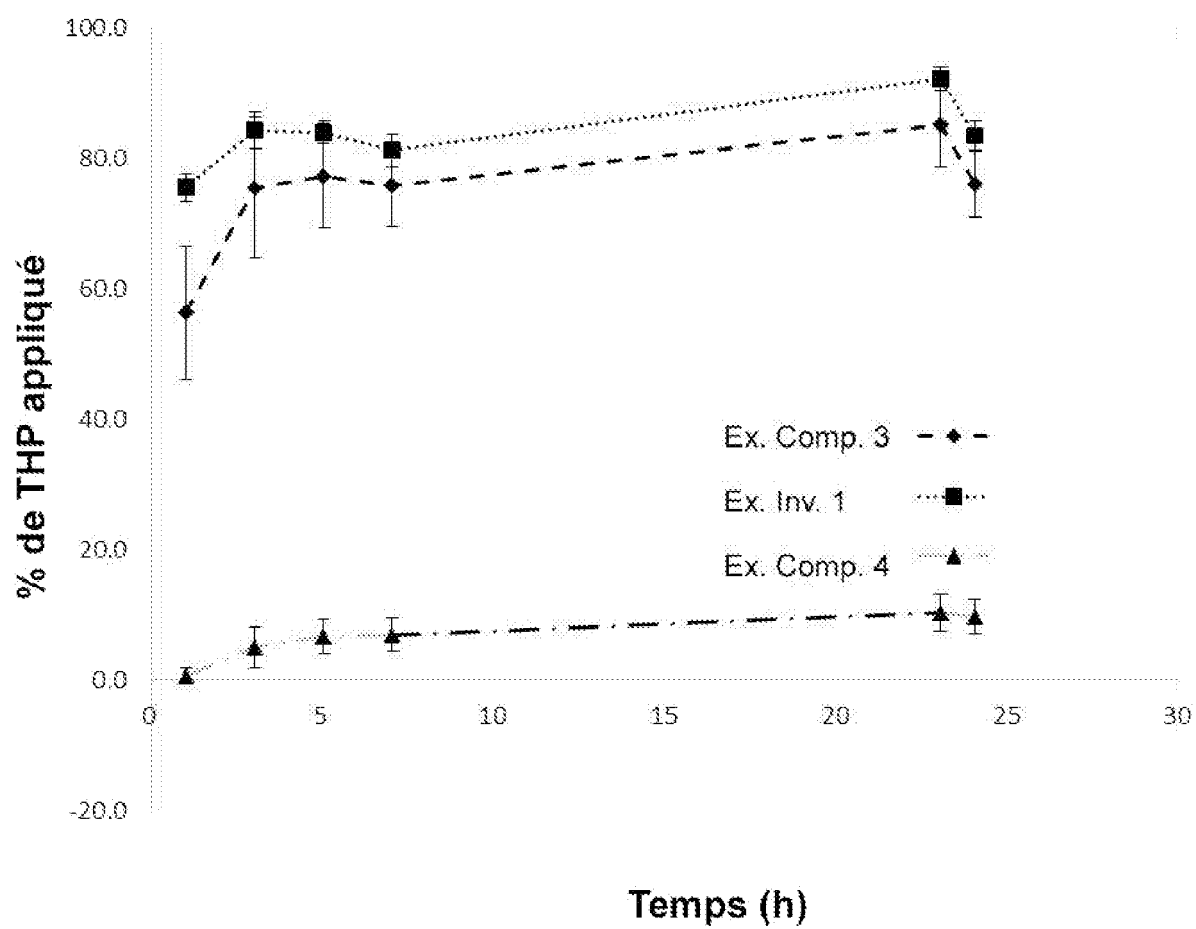
dans laquelle les pourcentages en poids sont basés sur le poids total de la composition cosmétique.

- [Revendication 2] Composition selon la revendication 1, comprenant en outre un niacinamide.
- [Revendication 3] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition est sous la forme d'une macroémulsion huile-dans-eau.
- [Revendication 4] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la pénétration du composé de type thiopyridininone i) est améliorée grâce à l'utilisation d'un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras.
- [Revendication 5] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le composé de type thiopyridininone i) est présent d'environ 0,01 à environ 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique.
- [Revendication 6] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle les un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras ont un HLB d'environ 8 à environ 20.
- [Revendication 7] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle les un ou plusieurs esters de polyglycéryle d'acide gras sont présents d'environ 0,5 à environ 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique.
- [Revendication 8] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la phase huileuse est présente d'environ 2 à environ 25 % en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique.
- [Revendication 9] Composition selon la revendication 1, dans laquelle le pH est d'environ 4,5 à environ 6,5, de préférence d'environ 5 à environ 6.
- [Revendication 10] Procédé d'utilisation de la composition cosmétique selon la revendication 1, comprenant l'application de la composition cosmétique selon la revendication 1 sur la surface d'une peau, dans laquelle la composition cosmétique selon la revendication 1 amplifie la pénétration du composé de type thiopyridininone i).

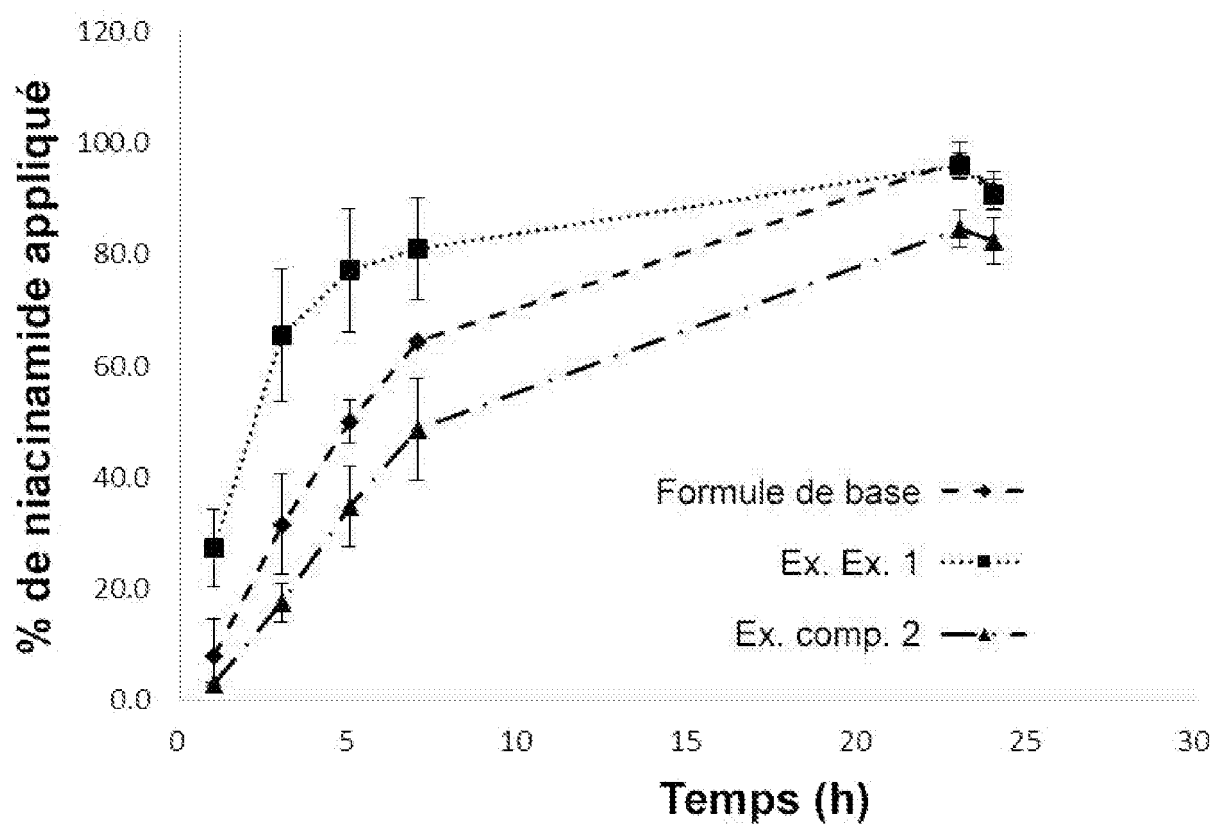
[Fig. 1]



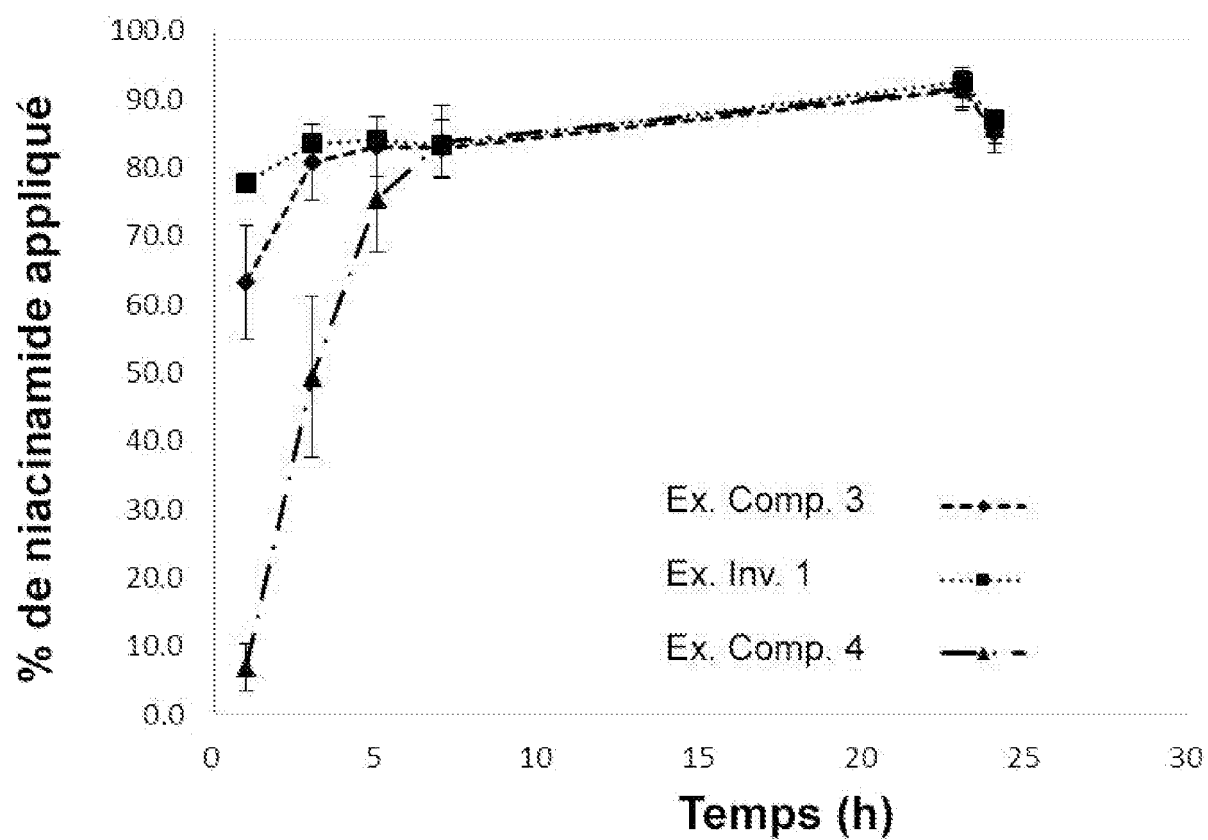
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 913661
FR 2211482

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 2022/138471 A1 (OREAL [FR]; TACHON ROMAIN [JP] ET AL.) 30 juin 2022 (2022-06-30) * exemples 1-3 * * page 6, lignes 35-38 * * page 26, lignes 6-38 * -----	1-10	A61K8/49 A61K8/37 A61K8/06 A61Q19/00
A	US 2021/401715 A1 (FAIG JONATHAN JAMES [US] ET AL) 30 décembre 2021 (2021-12-30) * revendication 1 * * alinéa [0018] * -----	1-10	
A	CN 106 074 663 B (GUIZHOU RUI SEN BIOTECHNOLOGY CO LTD) 16 août 2019 (2019-08-16) * alinéa [0014] * -----	1-10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K A61Q
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 juin 2023		Tullberg, Erik	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2211482 FA 913661**

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 **28-06-2023**
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
WO 2022138471 A1	30-06-2022	AUCUN	
US 2021401715 A1	30-12-2021	AUCUN	
CN 106074663 B	16-08-2019	AUCUN	