

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 7 décembre 1988.

30 Priorité : CH, 9 décembre 1987, n° 4796/87-9.

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 24 du 16 juin 1989.

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : *Induchem AG, Société de droit suisse.*
— CH.

72 Inventeur(s) : Fritz Leutwyler.

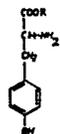
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Cabinet Malémont.

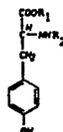
54 Préparation, notamment cosmétique antisolaire, et procédé pour faire passer une substance active dans la peau.

57 Pour faire passer des substances actives destinés à exercer une influence sur le bronzage de la peau dans la région de l'épiderme, dans laquelle se trouvent les cellules à pigments, on propose une préparation, dans laquelle la substance active est contenue, au moins en partie, dans des liposomes en tant que support de ladite substance. On propose, de préférence, une dimension de particule pour les liposomes, qui comprend un diamètre moyen de 10 à 300 nm, de préférence, de 10 à 100 nm. La préparation peut être une préparation cosmétique antisolaire, qui comprend, outre au moins un filtre UV, comme substances actives, de la tyrosine et/ou au moins un dérivé de la tyrosine, selon les formules suivantes :

au moins en partie, dans des liposomes en tant que support desdites substances.



(I)



(II)

où :

- R = H, éthyle, stéaryle;
- R₁ = H, CH₃-(CH₂)_x, avec x = 1, 2, ... 20; et
- R₂ = CH₃CO, CH₃-(CH₂)_yCO, avec y = 1, 2, ... 20, de même qu'un activateur, les substances actives étant contenues,

PREPARATION, NOTAMMENT COSMETIQUE ANTISOLAIRE, ET PROCEDE
POUR FAIRE PASSER UNE SUBSTANCE ACTIVE DANS LA PEAU.

La présente invention se rapporte à une
préparation visant à faire passer dans l'épiderme au moins
5 une substance active destinée à exercer une influence sur le
bronzage, et également à une préparation cosmétique
antisolaire, de même qu'à un procédé pour faire passer dans
l'épiderme au moins une substance active exerçant une
influence sur le bronzage.

10 Les substances actives cosmétiques, en particulier
les substances exerçant une influence sur le bronzage de la
peau, se présentent à l'heure actuelle sous les formes les
plus diverses, telles que solutions aqueuses ou huileuses,
émulsions, gels, etc., et on les applique ou on les fait
15 pénétrer sur ou dans l'épiderme conjointement avec d'autres
additifs, sous la forme de ce que l'on appelle des
préparations. Ces préparations peuvent être des crèmes, des
huiles, des aérosols, etc., qui sont préparés en fonction de
l'application ou de la technique d'application. Dans un
20 grand nombre de ces préparations cosmétiques, il y a
l'inconvénient que seules les couches de cellules les plus
en surface de l'épiderme sont traitées, mais qu'il est très
difficile d'assurer le traitement visé de la zone où se trouvent
les cellules à pigments. On doit donc appliquer maintes
25 fois sur la peau ou le corps avec la préparation la
substance nécessaire au traitement. En particulier, dans le
cas des préparations antisolaires ou, plus généralement, des
préparations exerçant une influence sur le bronzage de la
peau, on ne doit pas traiter toutes les couches de la peau,
30 mais ne viser que la couche de l'épiderme, dans
laquelle se trouvent les mélanocytes, lesquelles sont
responsables de la formation de la mélanine ou du bronzage de
la peau.

Avec les formes d'introduction des substances
35 actives, utilisées habituellement, mentionnées ci-dessus, on
a traité sans nécessité toutes les couches de la peau, ce par
quoi une quantité en excès par rapport à celle effectivement
nécessaire de la substance active exerçant une

influence sur le bronzage de la peau,
introduite dans la peau, pour atteindre, dans une zone
spécifique, la concentration indispensable.

Le but de la présente
5 invention est donc celui de proposer une préparation, avec
laquelle une quantité la plus faible possible de substance
active puisse être apportée de façon appropriée dans la zone
à traiter de l'épiderme.

Conformément à la présente invention, ce but
10 est atteint par une préparation visant à faire passer dans
l'épiderme au moins une substance active destinée à exercer
une influence sur le bronzage de la peau, caractérisée par
le fait que la substance active est contenue, au moins en
partie, dans des liposomes en tant que support de ladite
15 substance active.

En recherchant une forme d'introduction
appropriée, soit des supports appropriés pour des substances
actives destinées à être introduites dans la peau, on a
trouvé, de façon surprenante, les liposomes, qui sont déjà
20 connus en médecine comme supports possibles pour les
médicaments. A vrai dire, les liposomes n'ont pas apporté
avec eux, dans le transport de médicaments, les effets
espérés et souhaités pour la guérison de maladies. De ce fait, il s'est
révélé que l'on ne pouvait pas compter sur les liposomes comme
25 supports de médicaments dans le système circulatoire.

Bien que la paroi des liposomes soit constituée
de phospholipides compatibles avec le corps, les liposomes
sont, de manière inattendue, perçus comme étrangers,
dévorerés et éliminés par les cellules du système immunitaire.

30 Contrairement à cela, il s'est maintenant révélé
d'une manière surprenante, dans le cas de l'apport de
substances actives cosmétiques, qu'au moyen de liposomes
comme support, ces substances actives peuvent être
transportées, d'une manière appropriée, suivant la dimension
35 moyenne des liposomes, dans une zone définie, soit dans une
couche définie de la peau.

Les liposomes sont de petites sphérules creuses formées d'une ou plusieurs doubles couches de phospholipides, synthétiques, qui contiennent intérieurement une solution aqueuse. Par phospholipides, on entend des substances qui sont constituées par des acides gras, du glycérol, de l'acide phosphorique et d'une base organique, par exemple, la choline. L'un des phospholipides les plus connus est, par exemple, la lécithine.

Une molécule de phospholipide possède une partie hydrophobe, par conséquent hydrofuge, qui se compose de deux acides gras, et une partie hydrophile, par conséquent avide d'eau, qui est constituée par de l'acide phosphorique et une base organique. Par secouage de phospholipides avec de l'eau, les molécules s'arrangent en une double couche. Les parties hydrofuges s'orientent vers l'intérieur et les parties avides d'eau vers l'extérieur de la paroi à double couche. Ainsi, la paroi d'un liposome, lorsqu'on la considère de l'extérieur vers l'intérieur, se compose d'une partie hydrophile, de deux parties hydrophobes et à nouveau d'une partie hydrophile.

La dimension des liposomes ainsi obtenus varie, selon la méthode appliquée et le phospholipide employé, entre 0,02 et 5 micromètres. Grâce au comportement spécifique des phospholipides vis-à-vis de l'eau, il se forme des liposomes qui peuvent se charger d'eau ou de solutions aqueuses de substances, comme cela est proposé selon l'invention, de substances actives exerçant une influence sur le bronzage de la peau.

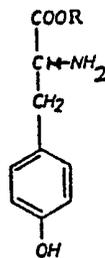
Il est en outre proposé selon l'invention, que les substances actives destinées à exercer une influence sur le bronzage de la peau soient contenues, au moins en partie, dans des liposomes en tant que support de ladite ou desdites substances.

Il est encore proposé une préparation cosmétique antisolaires, qui contient, outre au moins un filtre UV, au moins une substance active favorisant le bronzage de la

peau, au moins en partie dans des liposomes en tant que support de ladite ou desdites substance

Pour atteindre de façon appropriée la région de la peau dans laquelle se trouvent les mélanocytes, qui sont responsables de la formation de la mélanine, soit du bronzage de la peau, on propose que les liposomes possèdent un diamètre moyen de 10 à 300 nanomètres, de préférence, de 10 à 100 nanomètres. On propose en outre un procédé pour faire passer au moins une substance active dans la peau, suivant lequel on fait pénétrer cette substance active, au moins en partie à l'aide de liposomes, dans la peau où elle est libérée par dissociation ou retournement des liposomes et où elle est apportée aux mélanocytes ou à leur environnement.

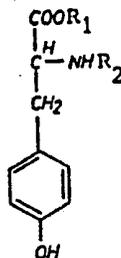
On propose en outre une préparation qui contient, comme substance active, de la tyrosine et/ou au moins un dérivé de la tyrosine, représenté par la formule suivante :



(I)

dans laquelle R = H, éthyle, stéaryle.

On propose en outre une préparation antisolaire qui contient, comme substance active au moins l'un des dérivés de tyrosine suivants :



(II)

où :

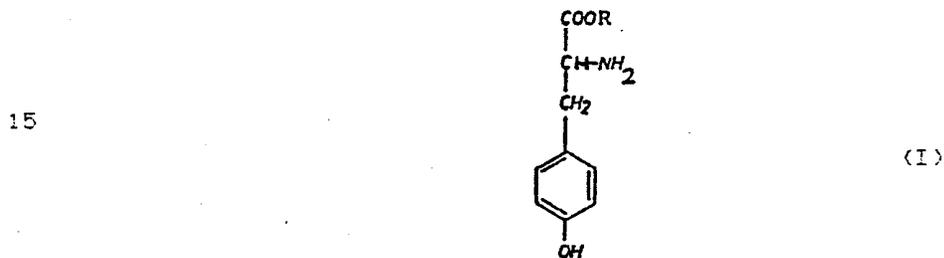
- $R_1 = \text{H}, \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_x$, avec $x = 1, 2, \dots, 20$; et

- $R_2 = CH_3CO, CH_3-(CH_2)_yCO$, avec $y = 1, 2, \dots, 20$.

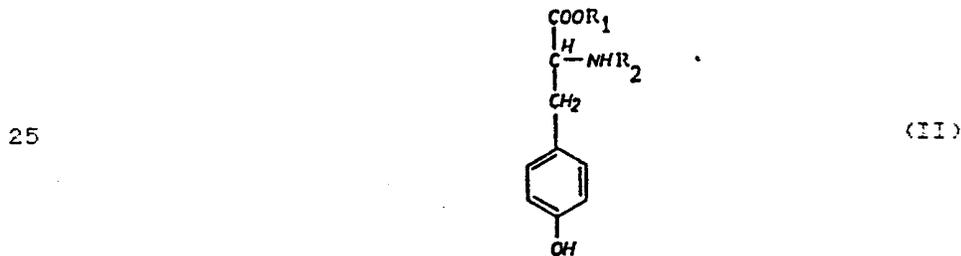
D'une manière analogue, une préparation antisolaire peut contenir également, comme substance active, l'ester tyrosine-D-glucose et/ou l'arginate de L-tyrosine.

5 Pour accélérer la formation de mélanine dans la peau, on propose en outre qu'une préparation antisolaire contienne de la tyrosinase comme enzyme.

10 Une autre préparation antisolaire proposée contient au moins un filtre UV et, comme substances actives, un activateur et au moins de la tyrosine et/ou un dérivé de la tyrosine, représenté par les formules suivantes :



20 dans laquelle $R = H$, éthyle, stéaryle ;



où :

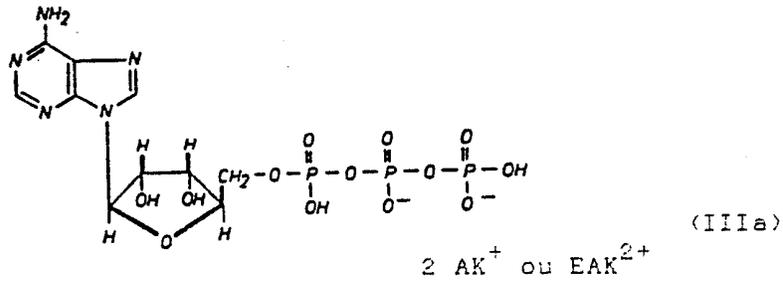
30 - $R_1 = H, CH_3-(CH_2)_x$, avec $x = 1, 2, \dots, 20$; et
 - $R_2 = CH_3CO, CH_3-(CH_2)_yCO$, avec $y = 1, 2, \dots, 20$,
 et/ou l'ester tyrosine-D-glucose et/ou
 l'arginate de L-tyrosine.

On propose ensuite une préparation, qui comprend, comme substance active, au moins une hormone stimulant les mélanocytes.

Comme substance active-activatrice dans une préparation antisolaire, on propose un sel alcalin et/ou alcalino-terreux d'un acide adénosine-5'-phosphorique et/ou un mélange d'une sel alcalin et/ou alcalino-terreux d'un acide adénosine-5'-phosphorique avec l'hydrogénophosphate correspondant, représenté par les formules suivantes :

10

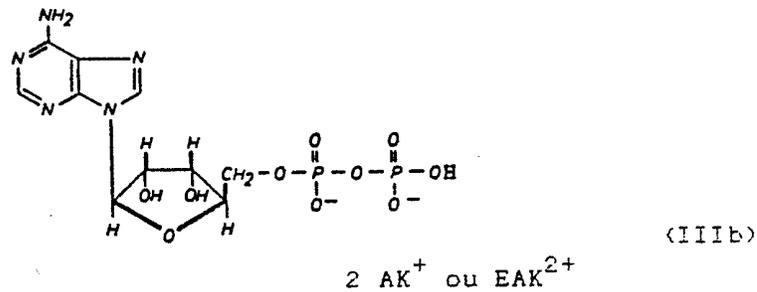
15



(sel de l'ATP)

20

25

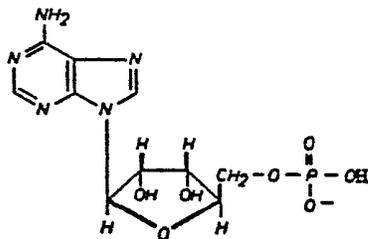


30

(sel de l'ADP)

+ $\text{AK H}_2\text{PO}_4$ ou EAK HPO_4

35



(IIIc)

AK⁺ ou 1/2 EAK²⁺

10

(sel de l'AMP)

+ 2 AK H₂PO₄ ou EAK HPO₄

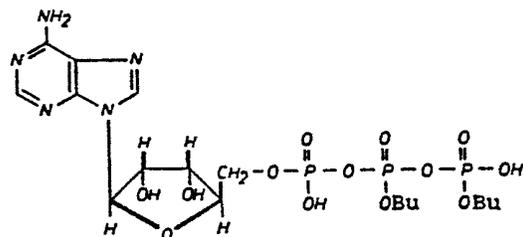
où AK = élément alcalin et EAK = élément alcalino-terreux,

15

et/ou un ester butylique d'un acide adénosine-5'-
phosphorique, représenté par les formules suivantes :

Ester di-n-butylique de l'ATP

20

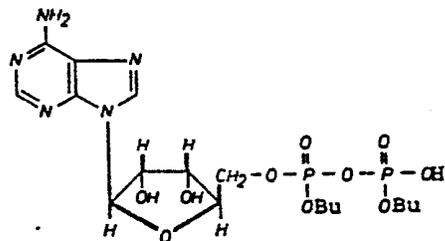


(IVa)

25

Ester di-n-butylique de l'ADP

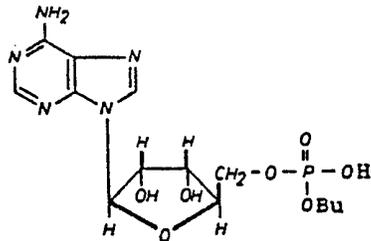
30



(IVb)

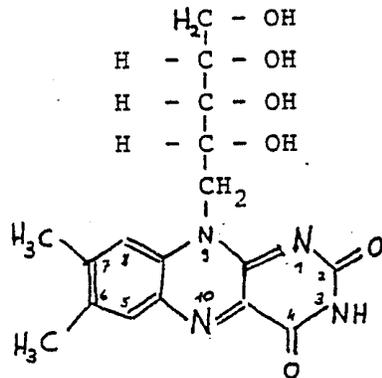
35

Ester n-butylique de l'AMP



où Bu = butyle.

On propose également comme activateur la riboflavine (diméthyl-6,7 ribityl-9 isoalloxazine), représentée par la formule suivante :



ou un dérivé de celle-ci.

Comme activateur dans une préparation antisolaires, on peut également mentionner une purine, comme, par exemple, la xanthine, la théophylline, la théobromine ou la caféine.

Par conséquent, on propose de façon correspondante une préparation antisolaires, qui contient au moins un filtre UV et, comme substance active, au moins de la tyrosine et/ou un dérivé de la tyrosine, ainsi que, comme activateur, au moins un des composés proposés ci-dessus.

La préparation destinée à exercer une influence sur le bronzage de la peau n'a pas à être forcément une préparation favorisant le bronzage, car les substances actives qu'elle contient peuvent aussi être des inhibiteurs de bronzage.

De façon correspondante, on propose la vitamine C comme substance active dans une telle préparation. Comme autre substance active pour l'inhibition du bronzage de la peau, on propose l'ascorbate de calcium. Dans une autre
5 préparation de ce type, peut être présente, comme substance active, de la cystéine, pour provoquer l'inhibition du bronzage de la peau. On peut également utiliser des combinaisons des substance actives inhibant le bronzage appartenant à la famille des réductones.

10 Dans ce qui suit, l'invention est expliquée plus en détail à l'aide de quelques exemples de formulations de préparations selon l'invention concernant l'influence sur le bronzage de la peau.

15 Exemple de Préparation 1 (Concentré de substance active) :

L'Exemple 1 concerne la préparation d'un concentré de substance active, autrement dit, l'introduction de substances actives dans des liposomes, soit la formation des liposomes qui contiennent la substance active.

20 Une solution, se composant par exemple de 5% de N-acétyl-L-tyrosine, 0,9% d'hydroxyde de sodium, 0,5% de sel disodique d'adénosine-triphosphate, dans laquelle 4% de lécithine de soja ont été mis en suspension, est homogénéisée à l'aide d'un homogénéisateur haute pression,
25 par exemple, de la marque «Mikrofluidizer», par un ou plusieurs passages en machine. Avec ce procédé, on a pu obtenir des liposomes, ayant une dimension de particule comprise entre 10 et 300 nm, selon les conditions de fabrication. Le cas échéant, la dimension des particules de
30 liposomes exigée, soit la fraction souhaitée, est obtenue au moyen d'une centrifugation.

Exemple 2 (Concentré de substance active) :

35 D'une manière analogue à l'Exemple 1, on peut préparer un concentré de substance active, en homogénéisant, dans un homogénéisateur haute pression, une solution de 1%

de tyrosine, 4% d'ester stéarylique de tyrosine, 0,6% de diméthyl-6,7 ribityl-9 isoalloxazine, dans laquelle on a mis en suspension à nouveau 4% de lécithine de soja. A nouveau, on a obtenu la fraction de dimensions de particule souhaitée par exemple par centrifugation.

Exemple 3 (gel antisolaire) :

	Concentré de substance active selon l'Exemple 1 ou 2	10,0% en poids
10	Ester p-aminobenzoïque éthoxylé	10,0% en poids
	Polyglycol 400	5,0% en poids
	Carbopol 940	1,0% en poids
	Triéthanolamine	1,8% en poids
	Imidazolidinylurée	0,3% en poids
15	Huile de parfum	q. s.
	Eau	complément à 100,0% en poids

Exemple 4 (crème antisolaire) :

20	Concentré de substance active selon l'Exemple 1 ou 2	10,0% en poids
	Ester oléylique de l'acide oléique	7,0% en poids
	Lanoline	6,0% en poids
	Huile de paraffine	6,0% en poids
	Poly(alcool vinylique)	3,0% en poids
25	Stéarate de polyoxyéthylène	2,6% en poids
	Cire d'abeille	2,5% en poids
	Glycérol	2,0% en poids
	Alcool stéarylique	2,0% en poids
30	Ester éthoxy-2 éthylique de l'acide p-méthoxy cinnamique	2,0% en poids
	Alcool cétylique	1,2% en poids
	Hydrolysate protéique	1,0% en poids
	(Méthyl-4 benzylidène)-3 camphre	1,0% en poids
	Ester propylique de l'acide p-oxy-benzoïque .	0,4% en poids
35	Parfum	0,4% en poids
	Eau	complément à 100,0% en poids

Les formulations mentionnées ne comprennent que certaines substances actives et des exemples possibles de préparations cosmétiques. Il va de soi que ces formulations mentionnées à titre d'exemples peuvent être transposées à
5 toutes les substance actives décrites, et, en outre, également à d'autres substances actives exerçant une influence sur le bronzage, connues de façon générale. La préparation est également extrapolable à volonté à d'autres formes d'utilisation.

REVENDEICATIONS

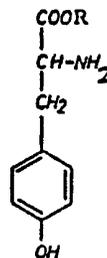
1 - Préparation visant à faire passer dans l'épiderme au moins une substance active destinée à exercer une influence sur le bronzage de la peau, caractérisée par le fait que la substance active est contenue, au moins en partie, dans des liposomes en tant que support de ladite substance active.

2 - Préparation cosmétique antisolaires selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins une substance active favorisant le bronzage de la peau, se trouvant au moins en partie dans des liposomes en tant que support de ladite substance active, et au moins un filtre UV.

3 - Préparation cosmétique antisolaires selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que les liposomes présentent un diamètre moyen de 10-300 nm, de préférence, de 10-100 nm.

4 - Procédé pour faire passer dans l'épiderme au moins une substance active destinée à exercer une influence sur le bronzage de la peau, caractérisé par le fait qu'on fait pénétrer ladite (ou lesdites) substance(s) active(s) au moins en partie à l'aide de liposomes dans la peau, où elle(s) est (ou sont) libérée(s) dans les cellules à pigments ou leur environnement, par dissociation ou retournement des liposomes.

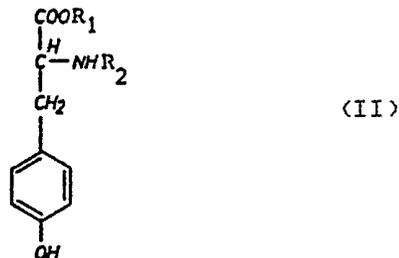
5 - Préparation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait qu'elle contient, comme substance active, de la tyrosine et/ou au moins un dérivé de la tyrosine, représenté par la formule suivante :



(I)

dans laquelle R = H, éthyle, stéaryle.

6 - Préparation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait qu'elle contient, comme substance active, au moins un dérivé de la tyrosine, représenté par la formule suivante :



où :

- $R_1 = \text{H}, \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_x$, avec $x = 1, 2, \dots, 20$; et
- $R_2 = \text{CH}_3\text{CO}, \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_y\text{CO}$, avec $y = 1, 2, \dots, 20$.

7 - Préparation selon l'une des revendications 1 à 3, 5 et 6, caractérisée par le fait qu'elle contient, comme substance active, l'ester tyrosine-D-glucose et/ou l'arginate de L-tyrosine.

8 - Préparation selon l'une des revendications 1 à 3, 5, 6 et 7, caractérisée par le fait que la substance active comprend de la tyrosinase comme enzyme.

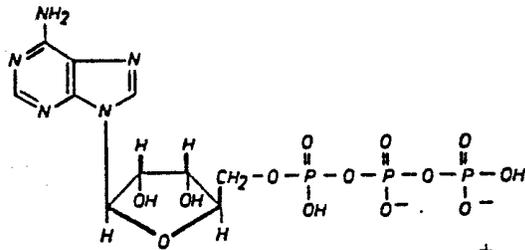
9 - Préparation cosmétique antisolaires selon l'une des revendications 1 à 3 et 5 à 8, caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins un filtre UV et, comme substance active, un activateur et au moins de la tyrosine et/ou un dérivé de la tyrosine tel que défini à l'une des revendications 5 à 7.

10 - Préparation selon l'une des revendications 1 à 3 et 5 à 9, caractérisée par le fait qu'elle comprend comme substance active, au moins une hormone stimulant les mélanocytes.

11 - Préparation selon l'une des revendications 1 à 3 et 5 à 10, caractérisée par le fait qu'elle contient, comme substance active, au moins un sel alcalin et/ou alcalino-terreux d'un acide adénosine-5'-phosphorique et/ou un mélange d'un sel alcalin et/ou alcalino-terreux d'un

acide adénosine-5'-phosphorique avec l'hydrogénophosphate correspondant, représenté par les formules suivantes :

5



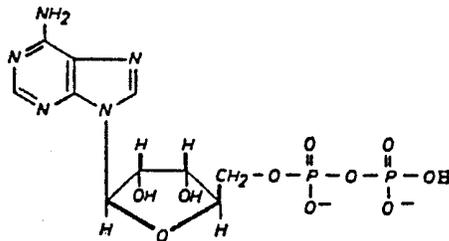
10

(IIIa)

2 AK⁺ ou EAK²⁺

(sel de l'ATP)

15



20

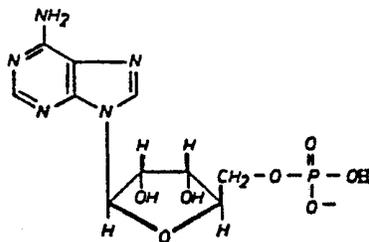
(IIIb)

2 AK⁺ ou EAK²⁺

(sel de l'ADP)

+ AK H₂PO₄ ou EAK HPO₄

25



30

(IIIc)

AK⁺ ou 1/2 EAK²⁺

35

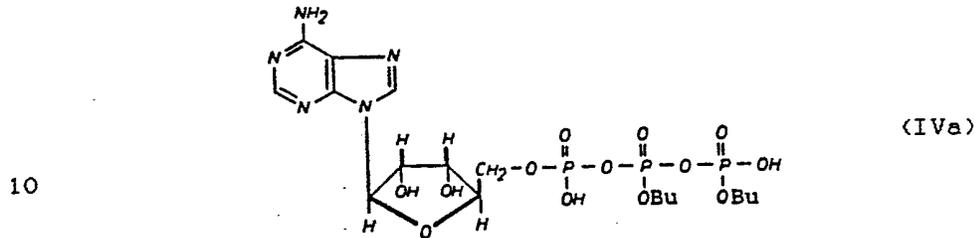
(sel de l'AMP)

+ 2 AK H₂PO₄ ou EAK HPO₄

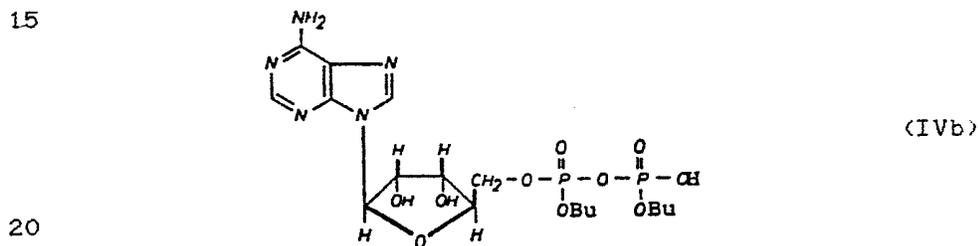
où AK = élément alcalin et EAK = élément alcalino-terreux,

et/ou un ester butylique d'un acide adénosine-5'-
phosphorique, représenté par les formules suivantes :

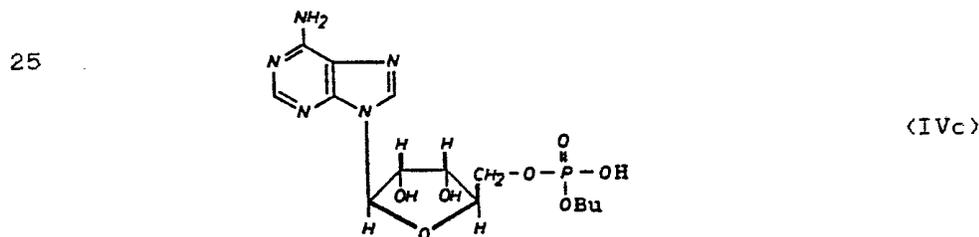
5 Ester di-n-butylique de l'ATP



15 Ester di-n-butylique de l'ADP



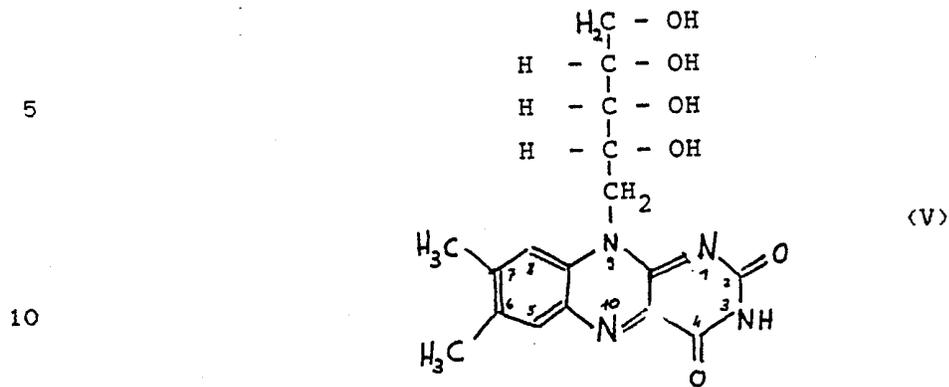
25 Ester n-butylique de l'AMP



où Bu = butyle.

35 12 - Préparation selon l'une des revendications 1 à 3 et 5 à 11, caractérisée par le fait qu'elle contient, comme substance active, de la riboflavine (diméthyl-6,7 ribityl-9 isoalloxazine), représentée par la formule

suivante :



ou un dérivé de celle-ci.

15 13 - Préparation selon l'une des revendications 1 à 3 et 5 à 12, caractérisée par le fait qu'elle contient, comme substance active, au moins une purine, comme, par exemple, la xanthine, la théophylline, la théobromine ou la caféine.

20 14 - Préparation cosmétique antisolaire selon l'une des revendications 1 à 3 et 5 à 13, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un filtre UV et, comme substance active, au moins de la tyrosine et/ou un dérivé de la tyrosine, ainsi que, comme activateur, au moins un dérivé d'adénosine-5'-phosphorique tel que défini à l'une des

25 revendications 12, 13 ou 14.

15 - Préparation selon l'une des revendications 1 ou 3, caractérisée par le fait qu'elle contient une substance active inhibant le bronzage.

30 16 - Préparation selon l'une des revendications 1, 3 et 15, caractérisée par le fait qu'elle contient, comme substance active, de la vitamine C et/ou de l'ascorbate de calcium et/ou de la cystéine et/ou d'autres réductones.

35