



Biovecteurs / Bio-vectors

Le premier système GPS pour cosmétiques

Les molécules actives présentes dans les formules cosmétiques, en fonction de leur caractéristiques physico-chimiques peuvent soit, rester en surface, soit diffuser de manière homogène dans les différentes couches de la peau. L'enjeu de ce programme de recherche a été de développer des biovecteurs (ou promoteur d'absorption ou « *enhancer* »), qui sont des excipients (ingrédients) ajoutés en faible proportion dans une formulation et qui vont permettre d'augmenter ou freiner le taux d'absorption du principe actif.

► Effet du GPS-S sur la protection cutanée

Afin de mesurer l'intérêt du GPS-S dans le domaine de la protection cutanée, nous avons exposé, *in vivo*, le revêtement cutané de surface à une substance exogène de type colorant afin de mesurer avec et sans GPS-S le niveau de pénétration (**Figure 1**).

Le différentiel qu'il y a entre le contrôle et le produit à l'étude, notamment au niveau de la tension interfaciale à T1 (forme de la goutte) renseigne sur l'affinité du GPS-S avec la surface de l'épiderme que ce soit vis-à-vis des cellules protéiques hydrophiles que des lipides intercornéocytaires. La goutte ainsi déposée à la surface de la peau ne rencontre, en présence de GPS-S, aucune forme de résistance contrairement au contrôle. Par ailleurs, sans le GPS-S, le colorant a pénétré dans la peau (A-T2), alors qu'avec le GPS-S, une couche protectrice a totalement protégé la peau du colorant (B-T2).

The first GPS system for cosmetics

Depending on their physico-chemical characteristics, the active molecules found in cosmetic formulas can either remain on the surface or diffuse evenly throughout the various layers of the skin. The purpose of this research programme was to develop a series of bio-vectors (or absorption enhancers), which are excipients (ingredients) added to a formulation in low concentrations to help increase or limit the rate at which the active ingredient is absorbed.

► Effect of GPS-S on skin protection

In order to measure the beneficial effects of GPS-S in terms of protecting the skin, we exposed the surface skin layer, in vivo, to a colourant-type exogenous substance for the purposes of measuring penetration levels

*both with and without GPS-S (**Figure 1**). The differential between the control and the product under examination, notably with regards to the interfacial tension at T1 (shape of the droplet), indicates the affinity of the GPS-S with the surface of the epidermis, in terms of both the hydrophilic protein cells and the intercornéocyte lipids.*

Unlike the control, the drop deposited on the surface of the skin does not encounter any form of resistance in the presence of GPS-S. Furthermore, without the GPS-S, the colourant penetrated the skin (A-T2), whereas with the GPS-S, the skin was fully protected from the colourant by a protective layer (B-T2).

► GPS-S : une protection hydrophobe et hydrophile pour former un film continu et cohésif

Les produits hydrophobes de référence (vaseline, paraffine et silicones) ne présentent aucune affinité pour l'eau et certains une affinité faible avec l'huile : ils se déposent à la surface de la peau sous la forme de gouttelettes de diamètre plus ou moins importants laissant pénétrer les facteurs exogènes entre les gouttelettes.

À l'inverse, le GPS-S, présente une double affinité (eau et huile). Une formulation cosmétique contenant du GPS-S formera un film continu à la surface de la peau (Figure 2).

Une solution aqueuse (eau et colorant) ajoutée à un mélange huile et GPS-S se mélange parfaitement. L'intérêt d'un produit protecteur continu tient en sa capacité à renforcer la cohésion des kératinocytes, à limiter la perméabilité des tissus aux substances exogènes, à freiner la perte insensible en eau et à capter plusieurs fois son poids en eau venant depuis le derme en raison de son pouvoir hygroscopique.

► GPS-S: hydrophobic and hydrophilic protection for an unbroken cohesive film

Key hydrophobic products (petroleum jelly, paraffin and silicones) have no affinity for water, whilst some do have a weak affinity for oil; these are deposited on the surface of the skin in the form of droplets of varying diameters, allowing exogenous factors to penetrate between the droplets.

Conversely, GPS-S has a dual affinity (water and oil). A cosmetic formulation containing GPS-S will form an unbroken film on the surface of the skin (Figure 2). An aqueous solution (water and colourant) added to an oil and GPS-S mixture mix perfectly. The advantage of an unbroken protective product lies in its ability to strengthen keratinocyte cohesion, limit tissue permeability to exogenous substances, restrict transepidermal water loss and capture several times its weight in water from the dermis thanks to its hygroscopic properties.

Tissue previously treated with GPS-S is

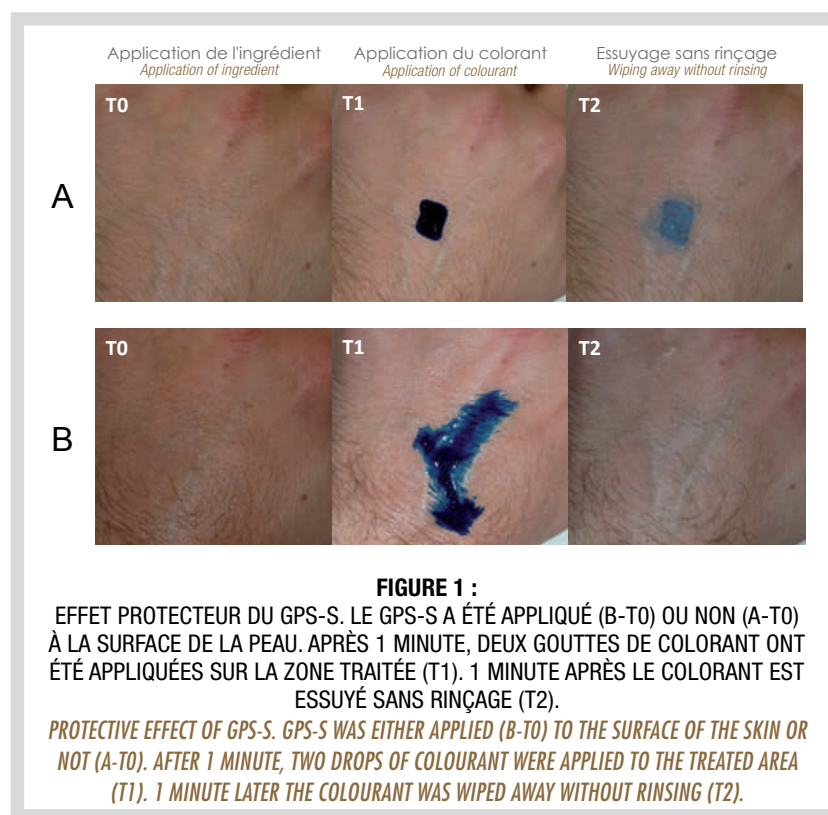
Les tissus préalablement traités avec GPS-S résistent davantage au stripping, la cohésion des kératinocytes est supérieure aux produits hydrophobes de référence : +12% par rapport à la vaseline, +25% par rapport à la paraffine, +19% par rapport aux silicones.

► Effet du GPS-S sur l'hydratation cutanée

Au regard de sa composition, de sa double affinité, du film continu qu'il forme à la surface de la peau, de sa capacité à retenir l'eau (300% - données non montrées) et son pou-

voir cohésif au niveau des kératinocytes son pouvoir hydratant global peut tout à fait être comparé aux molécules hygroscopiques de référence en matière d'hydratation telles que le sorbitol et glycérine en association ou l'acide hyaluronique (Figure 3).

Les produits hygroscopiques comme le sorbitol, la glycérine ou l'acide hyaluronique présentent un pouvoir hydratant supérieur aux produits hydrophobes mais inférieur à celui du GPS-S qui mime le fonctionnement naturel de la peau et qui répond à une double mécanique (freine la perte insensible en eau et capte plusieurs fois son poids en eau pour maintenir l'eau en surface).



more resistant to stripping and keratinocyte cohesion is greater than that achieved with key hydrophobic products, that is +12%, +25% and +19% with regards to petroleum jelly, paraffin and silicones respectively.

► Effect of GPS-S on skin hydration

With regards to its composition, its dual affinity, the unbroken film it forms on the surface of the skin, its ability to retain water (300% - data not shown) and its effects on keratinocyte cohesion, its overall hydrating properties can certainly be compared to the benchmark hygroscopic molecules where hydration is concerned,

such as a sorbitol-glycerin combination or hyaluronic acid (Figure 3).

The hydrating properties of hygroscopic products such as sorbitol, glycerin and hyaluronic acid are greater than those of hydrophobic products but inferior to those of GPS-S, which imitates the natural functioning of the skin and serves a dual mechanical purpose (restricts transepidermal water loss and captures several times its weight in water to keep the water on the surface).

► Effect of GPS-M and GPS-P on skin penetration

We performed a skin penetration test (Figure 4) for the purposes of

► Effet du GPS-M et GPS-P sur la pénétration cutanée

Afin de démontrer l'efficacité du GPS-M et GPS-P sur la diffusion de principes actifs au travers des différentes couches de la peau,

nous avons réalisé un test de pénétration cutanée (Figure 4).

Le GPS-M a permis de favoriser la diffusion homogène de l'actif sur les couches médianes de la peau (zone inférieure de l'épiderme et supérieure du derme). On observe également

une coloration des lipides intercornéocytaires montrant une diffusion intracellulaire.

Sans le biovecteur profond, le colorant a pénétré superficiellement dans la peau alors qu'avec le GPS-P la diffusion de l'actif est homogène au niveau des couches profondes de la peau (zone inférieure du derme et hypoderme). On observe également une coloration plus intense au niveau des annexes cutanées (tige pileuse) montrant que la voie annexielle est favorisée avec ce biovecteur pour atteindre plus facilement les couches profondes du derme.

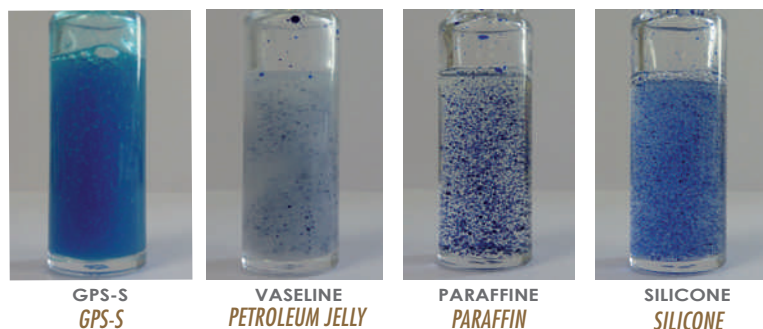


FIGURE 2 :

HYDROPHILIE DU GPS-S. DEUX GOUTTES D'EAU COLORÉE ONT ÉTÉ AJOUTÉES DANS UNE FIOLE CONTENANT L'INGRÉDIENT À L'ÉTUDE DILUÉ DANS DE L'HUILE (10% D'INGRÉDIENT ET 90% D'HUILE). LE MÉLANGE A ÉTÉ AGITÉ.

GPS-S HYDROPHILY. TWO DROPS OF COLOURED WATER WERE ADDED TO A PHIAL CONTAINING THE INGREDIENT UNDER EXAMINATION DILUTED IN OIL (10% OF THE INGREDIENT AND 90% OIL). THE MIXTURE WAS SHAKEN.

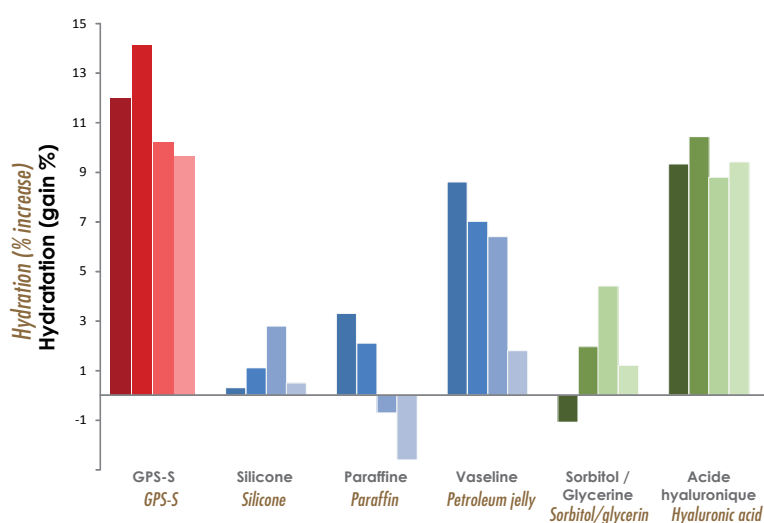


FIGURE 3 :

MESURE DE L'HYDRATATION CUTANÉE PAR CORNÉOMÉTRIE. LES MESURES ONT ÉTÉ RÉALISÉES 1, 2, 5 ET 7 HEURES APRÈS APPLICATION DES PRODUITS (RESPECTIVEMENT DU PLUS AU MOINS FONCÉ).

SKIN HYDRATION MEASURED USING A CORNEOMETER. MEASUREMENTS WERE TAKEN 1, 2, 5 AND 7 HOURS AFTER THE PRODUCTS WERE APPLIED (FROM DARKEST TO LIGHTEST RESPECTIVELY).

demonstrating the efficacy of GPS-M and GPS-P on the diffusion of active ingredients throughout the various layers of the skin.

GPS-M helped encourage the even diffusion of the active ingredient through the central layers of the skin (the lower part of the epidermis and the upper part

of the the dermis). There was also some colouration of the intercornéocyte lipids, providing evidence of intracellular diffusion.

Without the deep bio-vector, the colourant superficially penetrated the skin, whilst with the GPS-P, the active ingredient was diffused evenly through the deeper

layers of the skin (the area below the dermis and hypodermis). A more intense colouration was also observed in the skin appendages (hair shaft) showing that this bio-vector favours the annexial pathway to more easily reach the deeper layers of the dermis.

► Conclusion

Thanks to its combination of molecules, GPS-S has a large number of cosmetic benefits that include keeping active molecules on the surface of the epitheliums, thus helping to limit active ingredient concentration levels, prevent passive diffusion outside of the target area and increase the results obtained. It forms a skin 'barrier' on the surface of the skin to protect itself from external irritants by limiting the penetration of the molecules/agents found in the environment (pollution, bacteria, fungi, etc.) and by preventing potentially toxic molecules found in some cosmetic products (UV filters, nanoparticles, etc.) and fragrances (allergens, etc.) from getting in. It works together with the hydrolipidic film to limit

en empêchant la pénétration de molécules potentiellement toxiques présentes dans des cosmétiques (filtres UV, nanoparticules), parfums (allergènes, ...), ... Il s'associe au film hydrolipidique pour limiter la perte insensible en eau, restructurer les épithéliums et capter l'eau en provenance du derme.

Grâce à sa combinaison de molécules, GPS- M et GPS-P présentent des propriétés de biovecteur pour toutes les molécules dont l'intérêt cosmétique ou dermatologique se situe respectivement sur les couches médianes ou profondes de la peau. GPS-M et GPS-P favorisent la diffusion des molécules actives au travers de la peau en favorisant respectivement le passage intercellulaire et le passage annexielle. Ils permettent de s'affranchir en partie des contraintes liées aux caractéristiques physico-chimiques de la molécule en la véhiculant sur son site d'action. Ils assurent le maintien des molécules actives à la partie médiane et profondes de la peau et de limiter la concentration en matière active, d'éviter les diffusions passives hors de la zone cible et d'accroître les résultats produits. En raison de sa capacité à faire pénétrer par la voie annexielle, GPS-P améliore significativement l'acceptabilité cosmétique des formules. Les

transepidermal water loss, restructure the epitheliums and capture water from the dermis.

Thanks to its combination of molecules, GPS-M and GPS-P display bio-vector properties for all molecules whose cosmetic or dermatological benefits target the central or deeper layers of the skin respectively. GPS-M and GPS-P encourage the diffusion of active molecules through the skin by encouraging intercellular passage and annexial passage respectively. They help partially overcome the constraints associated with the physico-chemical characteristics of the molecule by disseminating it at its site of action. They keep active molecules in the central and deeper part of the skin, limit active ingredient concentration levels, prevent passive diffusion outside of the target area and increase the results obtained. Owing to its ability to encourage annexial penetration, GPS-P significantly improves the cosmetic acceptability of formulas. Creams are finer and penetrate better.

In cosmetic applications, active substance guidance helps improve the bio-availability

crèmes sont plus fines et pénètrent mieux.

Dans les applications cosmétiques, le guidage de substances actives permet d'améliorer la biodisponibilité de l'ensemble de la formule, limite la diffusion passive des molécules hors de la zone cible, réduit le risque de toxicité, améliore le prix formule (meilleur dosage d'actifs) et accentue la rémanence de l'effet.

Perspectives

Compte tenu de ses capacités de biovecteur de surface, GPS-S va permettre d'induire un effet barrière en s'opposant à la pénétration de toutes substances exogène au travers de la peau. D'induire un effet protecteur



FIGURE 4 :

EFFET DE L'APPLICATION D'UN COLORANT À LA SURFACE DE LA PEAU AVEC OU SANS GPS-M OU GPS-P. AFIN DE DÉMONSTRER LA DIFFUSION DE PRINCIPES ACTIFS AU TRAVERS DES DIFFÉRENTES COUCHES DE LA PEAU, UN COLORANT EST APPLIQUÉ *EX VIVO* À LA SURFACE DE LA PEAU (1). GPS-M ET GPS-P ONT ÉTÉ COLORÉS PUIS APPLIQUÉS *EX VIVO* À LA SURFACE DE LA PEAU (RESPECTIVEMENT 4 ET 7). LE COLORANT SEUL OU AVEC GPS-M A ÉTÉ MAINTENU EN CONTACT DURANT 1 MINUTE PUIS ESSUYÉ SANS RINÇAGE (2 ET 5). GPS-P A ÉTÉ MAINTENU EN CONTACT PENDANT 2 HEURES PUIS ESSUYÉ SANS RINÇAGE (8). UNE COUPE A ENSUITE ÉTÉ RÉALISÉE POUR VISUALISER LE NIVEAU DE PÉNÉTRATION ET/OU LA BIODISPONIBILITÉ DU PRODUIT AU NIVEAU TISSULAIRE (3, 6 ET 9).

EFFECT OF APPLYING A COLOURANT TO THE SURFACE OF THE SKIN WITH OR WITHOUT GPS-M OR GPS-P. A COLOURANT WAS APPLIED TO THE SURFACE OF THE SKIN *EX VIVO* IN ORDER TO SHOW THE DIFFUSION OF ACTIVE INGREDIENTS THROUGHOUT THE VARIOUS LAYERS OF THE SKIN (1). GPS-M AND GPS-P WERE COLOURED AND THEN APPLIED *EX VIVO* TO THE SURFACE OF THE SKIN (4 AND 7 RESPECTIVELY). THE COLOURANT, EITHER ALONE OR WITH GPS-M, WAS KEPT IN CONTACT FOR 1 MINUTE THEN WIPED AWAY WITHOUT RINSING (2 AND 5). GPS-P WAS KEPT IN CONTACT FOR 2 HOURS THEN WIPED AWAY WITHOUT RINSING (8). A CROSS-SECTION WAS THEN TAKEN TO SHOW THE LEVEL OF PENETRATION AND/OR THE BIO-AVAILABILITY OF THE PRODUCT WITHIN THE TISSUE (3, 6 AND 9).

of the formula as a whole, limits passive diffusion outside of the target area, reduces the risk of toxicity, improves the price of the formula (better dosage of active ingredients) and helps perpetuate the effects.

Prospects

Given its surface bio-vector properties, GPS-S will help to achieve the following:

Notes :

vis-à-vis des altérations physiques, chimiques, mécaniques ou thermiques. De réduire la biodisponibilité des substances additionnelles à la préparation et notamment les risques de toxicité. De diminuer la volatilité de certaines substances volatiles et/ou odorantes de façon à augmenter la rémanence olfactive des substances. De maintenir les substances au niveau de la zone de contact et accroître la rémanence de l'effet. De favoriser la pénétration des substances appliquées sur la peau avant la combinaison. D'assouplir la peau, les phanères ou le cuir. De freiner la perte insensible en eau provenant du derme jusqu'aux couches supérieures de l'épiderme. De par les propriétés du biovecteur médian, GPS-M va pouvoir être associé à toutes les substances naturellement biodisponibles ou non, destinées à agir sur les cellules de l'épiderme et/ou de la lame basale en vue de les stimuler, de les protéger, et/ou de les inhiber. Sont notamment concernés et non exclusivement les cellules de Langerhans, les fibroblastes, les

mélanocytes, les kératinocytes et la matrice extracellulaire.

Enfin, au vu des propriétés du biovecteur profond, GPS-P va pouvoir être associée à toutes les substances naturellement biodisponibles ou non, destinées à agir sur les cellules du derme et de l'hypoderme (ou autre cellules via une action systémique) en vue de les stimuler, de les protéger, et/ou de les inhiber. Sont notamment concernés et non exclusivement les fibroblastes, les adipocytes les cellules endothéliales, cellules musculaires, ...

Sans compter les nombreux services que le GPS-P rendra aux formulateurs en améliorant le toucher, l'étalement, la pénétration et l'ensemble des caractéristiques sensorielles y compris dans les contextes extrêmes d'onguents ou de charges importantes en hydrocarbures. ■

**Alexandre Eveillard,
Marie Navarro,
Martine Becerra,
Richard Fregonese,
Alexandra Fregonese**

LABORATOIRE INNOVI RECHERCHE
GROUPE INNOVI

To create a barrier effect by opposing the penetration of any exogenous substance through the skin.

To help protect against physical, chemical, mechanical and thermal damage.

To reduce the bio-availability of additional substances in the preparation and decrease the risks of toxicity.

To reduce the volatility of certain volatile and/or odorous substances in order to increase the olfactory persistence of the substance.

To keep substances in the contact area and help perpetuate the effects.

To encourage the penetration of substances applied to the skin prior to combination.

To soften the skin, the skin appendages or the hide.

To restrict transepidermal water loss between the dermis and the upper layers of the epidermis.

Given its central bio-vector properties, it will be possible to combine GPS- M with any substance,

regardless of whether or not it is naturally bio-available, designed to target the cells of the epidermis and/or the basal lamina with the aim of stimulating, protecting and/or inhibiting them. This notably, but not exclusively, concerns Langerhans cells, fibroblasts, melanocytes, keratinocytes and the extracellular matrix.

Finally, given its deep bio-vector properties, it will be possible to combine GPS-P with any substance, regardless of whether or not it is naturally bio-available, designed to target the cells of the dermis and the hypodermis (or other cells by means of systemic action) with the aim of stimulating, protecting and/or inhibiting them. This notably, but not exclusively, concerns fibroblasts, adipocytes, endothelial cells and muscle cells, among others. GPS-P will also help formulators in many ways by improving the feel, the application, the penetration and all of the sensory characteristics of the product, even in the extreme contexts of ointments and high hydrocarbon content levels. ■