



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2390129 C 2012/08/21

(11)(21) **2 390 129**

(12) **BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT**

(13) **C**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/11/02
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/05/10
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2012/08/21
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2002/05/06
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2000/003048
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/032137
(30) Priorité/Priority: 1999/11/05 (FR99/13917)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 8/99* (2006.01),
A61Q 19/00 (2006.01), *A61Q 19/06* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
CASELLAS, PIERRE, FR;
DEROCQ, JEAN MARIE, FR;
GUESNET, JOELLE, FR

(73) Propriétaire/Owner:
SANOFI-AVENTIS, FR

(74) Agent: KIRBY EADES GALE BAKER

(54) Titre : COMPOSITION AMINCISSANTE CONTENANT UNE SUBSTANCE INDUCTEUR DE LA PRODUCTION
D'IL-6

(54) Title: SLIMMING COMPOSITION CONTAINING A SUBSTANCE INDUCING IL-6 PRODUCTION

(57) **Abrégé/Abstract:**

Cette invention concerne une composition cosmétique amincissante contenant au moins un composé inducteur de la production d'IL-6 par les adipocytes en mélange avec un NPY-antagoniste et/ou un α_2 -antagoniste et avec un excipient pour préparation cosmétique.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
10 mai 2001 (10.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/32137 A1(51) Classification internationale des brevets⁷: A61K 7/48(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/03048(22) Date de dépôt international:
2 novembre 2000 (02.11.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/13917 5 novembre 1999 (05.11.1999) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): CASEL-
LAS, Pierre [FR/FR]; 10, rue Carl von Linné, F-34090
Montpellier (FR). DEROcq, Jean, Marie [FR/FR]; 6,
rue des Clauzes, F-34570 Murviel les Montpellier (FR).
GUESNET, Joëlle [FR/FR]; 13, Villa Bellevue, F-91440
Bures sur Yvette (FR).(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: SLIMMING COMPOSITION CONTAINING A SUBSTANCE INDUCING IL-6 PRODUCTION

(54) Titre: COMPOSITION AMINCISSANTE CONTENANT UNE SUBSTANCE INDUCTEUR DE LA PRODUCTION
D'IL-6(57) Abstract: The invention concerns a slimming cosmetic composition containing at least a compound inducing the production
of IL-6 by adipocytes mixed with a neuropeptide Y-antagonist and/or an α_2 -antagonist and a carrier for cosmetic preparation.(57) Abrégé: Cette invention concerne une composition cosmétique amincissante contenant au moins un composé inducteur de
la production d'IL-6 par les adipocytes en mélange avec un NPY-antagoniste et/ou un α_2 -antagoniste et avec un excipient pour
préparation cosmétique.

WO 01/32137 A1

COMPOSITION AMINCISSANTE CONTENANT UNE SUBSTANCE INDUCTEUR DE LA PRODUCTION D'IL-6

5

La présente invention concerne des compositions cosmétiques contenant des substances actives amincissantes.

10

Les substances actives présentes dans la composition cosmétique sont choisies parmi un antagoniste des récepteurs du neuropeptide Y ci-après dénommé NPY, un antagoniste des récepteurs $\alpha 2$ et un inducteur de la production d'interleukine-6 ci-après dénommée IL-6.

15

Le NPY antagoniste, l' $\alpha 2$ antagoniste ou l'inducteur de la production d'IL-6 peut être un composé non peptidique, un peptide, un extrait de cellules ou de tissu d'origine animale ou végétale ou un produit obtenu par fermentation d'un micro-organisme, par exemple d'une bactérie ou d'un champignon.

20

La demande de brevet EP 838217 décrit une composition cosmétique amincissante qui contient un NPY antagoniste et un $\alpha 2$ antagoniste. Les substances actives de cette composition sont obtenues par fermentation de deux micro-organismes déposés auprès de le C.N.C.M. de l'Institut Pasteur où ils ont été enregistrés respectivement sous les références I 1332 déposé le 13 juillet 1993 et I 1778 déposé le 22 octobre 1996. Dans la présente description, ces substances actives seront nommées respectivement substance A et substance B. La composition cosmétique amincissante les contenant sera nommée composition Am1.

25

Cette composition amincissante Am1 agit au niveau du tissu adipeux sous-cutané et contrôle la libération des graisses stockées dans les adipocytes.

30

En bloquant les récepteurs $\alpha 2$ et NPY, la composition Am1 permet de désengorger les adipocytes hypertrophiés et d'éviter tout nouveau surstockage des adipocytes en permettant l'expression des récepteurs β dont l'activité prolipolytique est normalement masquée par les récepteurs antilipolytiques $\alpha 2$ et NPY largement excédentaires dans les tissus adipeux sous-cutanés. La composition Am1, permet ainsi d'agir efficacement sur la sortie des acides gras stockés dans les adipocytes.

Les compositions selon la présente invention maintiennent cette activité mais la complètent d'une part par une action de ralentissement sur l'entrée des acides gras qui s'exerce par un effet réducteur sur la production de la LPL, l'enzyme

1a

responsable de l'entrée des acides gras dans la cellule et d'autre part sur l'hyperplasie des adipocytes. Cet effet inattendu complémentaire est obtenu par une substance capable d'induire la production d'IL-6 par les adipocytes. Cette substance
5 est produite par un micro-organisme déposé auprès de la C.N.C.M. de l'Institut Pasteur enregistré sous la référence I 1844 déposé le 11 février 1997. Cette substance active sera nommée ci-après substance C.

Longtemps considérés uniquement pour leur rôle de réserve énergétique, les adipocytes ont mis en évidence au cours de ces dernières années des fonctions de cellule endocrine et sécrétrice (Ailhaud G. *et al.* Médecine/Science 1998, 14, 858-864).

La leptine illustre parfaitement cette nouvelle fonction sécrétoire de l'adipocyte. Cette protéine est produite par l'adipocyte mature de façon spécifique. Elle est impliquée dans le contrôle de la satiété, elle serait également impliquée dans la régulation des dépôts graisseux. L'adipocyte assure ainsi la production de facteurs à activité autocrine et paracrine qui vont moduler la physiologie du tissu adipeux.

En particulier, il a été démontré très récemment que la fonction endocrine de l'adipocyte s'exerçait sur deux médiateurs spécifiques :

- l'acide lysophosphatidique (LPA), un facteur lipidique dont la production est médiée par l'activation du récepteur $\alpha 2$ et dont la fonction consiste à recruter de nouveaux adipocytes (Valet P. *et al.* J. Clin. Invest. 1998, 101 (7), 1431-1438).

- l'IL-6, qui est une cytokine multifonctionnelle.

La substance C est connue en tant qu'inducteur de la production d'IL-6 par les kératinocytes. Son procédé d'obtention est décrit dans la demande de brevet internationale WO 99/40896. Elle exerce un effet sur le vieillissement cutané.

Rien ne pouvait indiquer que cette substance (produite par le micro-organisme I 1844) aurait par ailleurs, exercé une double action sur les adipocytes.

Récemment des études ont montré que les cellules adipeuses pouvaient produire l'IL-6 dont la fonction au niveau adipocytaire consiste à réprimer la synthèse de la LPL, l'enzyme responsable de l'entrée des acides gras dans la cellule adipeuse (Greenberg A.S. *et al.* Cancer Research 1992, 52, 4113-4116).

La production d'IL-6 par les cellules du tissu adipeux sous-cutané est positivement corrélée avec une augmentation des index d'obésité (Mohamed Ali V. *et al.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, 82, 4196-4200) mais diffère également en fonction de l'origine du tissu adipeux.

Ainsi, chez les sujets obèses, les adipocytes profonds prélevés dans la région omentale libèrent 2 à 3 fois plus d'IL-6 que les adipocytes sous-cutanés (Fried S.K. *et al.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83, 847-860).

Enfin, en plus de la capacité de l'IL-6 à réduire la production de la LPL par les adipocytes, l'IL-6 pourrait aussi agir par inhibition sur la différenciation des cellules précurseurs des adipocytes (Hauner H. *et al.* 8th International Congress on Obesity 1999, 47-53).

L'IL-6 apparaît donc comme une cytokine qui agit de façon autocrine (sur la LPL) et paracrine (sur les pré-adipocytes) pour freiner le développement du tissu adipeux sous-cutané.

Cependant, comme toutes les cytokines, l'IL-6 est une glycoprotéine pléiotropique c'est-à-dire qu'elle présente des effets différents en fonction de la cellule qui la produit. Ainsi, au niveau de l'adipocyte, l'IL-6 aura des effets de toute autre nature que ceux déjà connus avec le kératinocyte.

En particulier, dans l'adipocyte, l'IL-6 synthétisée par la cellule régule à la baisse la teneur et donc l'activité de l'enzyme qui assure l'entrée des graisses.

10 Ainsi, les compositions selon l'invention permettent de contrôler les phénomènes d'entrée et de sortie des acides gras dont le stockage et l'hypertrophie des adipocytes. Elle permet également d'agir sur l'hyperplasie des adipocytes.

Il est connu que la formation des nouveaux adipocytes intervient chez l'homme, tout au long de la vie des individus. Ainsi des cellules graisseuses "dormantes" ont été isolés 15 chez des sujets âgés quel que soit leur sexe (Ailhaud G. *et al.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1992, 16(2), 517-521 ; Spiegelman B. *et al.* Cell 1996, 87, 377-389 ; Hauner *et al.* J. Clin. Invest. 1989; 84, 1663-1670).

Le développement du tissu adipeux résulte à la fois d'une augmentation de la taille des adipocytes consécutive à l'accumulation excessive des acides gras, et du recrutement 20 de nouvelles cellules graisseuses provenant de la multiplication et de la différenciation de cellules précurseurs d'adipocytes, les pré-adipocytes (Valet P. *et al.* J. Clin. Invest. 1998, 101(7), 1431-1438).

Ce recrutement de nouveaux adipocytes est médié par des facteurs solubles produits par les adipocytes hypertrophiés ; en particulier, par le LPA *via* la stimulation du 25 récepteur $\alpha 2$, et par l'IL-6 *via* son pouvoir de contrôle sur la différenciation pré-adipocytaire.

Le blocage du récepteur $\alpha 2$ est donc de nature à permettre, en parallèle de son bénéfice sur la lipolyse, de réprimer la libération du LPA, avec pour avantage une inhibition du recrutement des nouveaux adipocytes.

30 L'IL-6 limite la maturation des pré-adipocytes en adipocytes différenciés. La stimulation adipocytaire de la production de cette cytokine par l'inducteur d'IL-6 renforce cette propriété.

L'association de la substance B inhibiteur du récepteur et de la substance C, inducteur d'IL-6, est donc de nature à permettre une efficacité accrue et originale sur 35 l'hyperplasie des cellules graisseuses. L'addition de la substance A à cette association

3a

permet d'obtenir une composition amincissante intervenant sur plusieurs mécanismes d'action à savoir l'hypertrophie et l'hyperplasie.

Des études ont été réalisées pour mettre en évidence l'activité de la substance active obtenue à partir du micro-organisme I-1844, ou substance C, sur les adipocytes matures et sur la différenciation adipocytaire.

On a maintenant, selon l'invention, préparé une composition cosmétique amincissante qui contient les substances A, B et C et qui sera nommée ci-après Am2.

Certains exemples de réalisations fournissent une composition cosmétique amincissante contenant au moins: un composant inducteur de la production d'IL-6 par les adipocytes,

obtenu par fermentation de la souche *Rhodotorula sp*, déposée auprès de la C.N.C.M. de l'Institut Pasteur sous le numéro I-1844, ou un de ses mutants producteurs, un

composant α_2 -antagoniste, obtenu par fermentation de la souche *Bacillus licheniformis*, déposée auprès de la C.N.C.M. de l'Institut Pasteur sous le numéro I-1778, ou un de ses

mutants producteurs, un composant NPY-antagoniste, obtenu par fermentation de la

souche *Streptomyces sp*, déposée auprès de la C.N.C.M. de l'Institut Pasteur sous le numéro I-1332, ou un de ses mutants producteurs, en mélange avec un excipient pour

préparations cosmétiques.

L'effet amincissant de Am2 a fait l'objet d'études cliniques.

Les effets biologiques *in vitro* de la substance C ont été étudiés sur la lignée murine 3T3-L1. Cette lignée pré-adipocytaire, cultivée en routine dans du milieu DMEM (Dubelco's Minimum Essential Medium) enrichi de 10% de sérum de veau foetal présente la propriété de se différencier en adipocytes matures en présence d'inducteurs tels que l'insuline et l'indométhacine (Slieker L. J. Biochem. Biophys. Res. Com. 1998, 251, 225-229). Huit à dix jours après l'induction de la différenciation, les cellules 3T3-L1 présentent les caractéristiques d'adipocytes matures. Ce passage du stade de cellule immature au stade d'adipocyte fonctionnel peut être apprécié morphologiquement par l'apparition de vésicules de stockage lipidique intracytoplasmiques, visibles au microscope, ou détectables biochimiquement par la mesure de la production de leptine, hormone de satiété uniquement produite par des adipocytes matures.

L'influence de la substance C sur l'activité adipocytaire a été étudiée à deux niveaux. D'une part en mesurant la capacité de cet actif à moduler la production d'IL-6 adipocytaire et d'autre part en évaluant son effet sur la différenciation en adipocytes matures.

1- Effet de la substance C sur la production d'IL-6 par les adipocytes matures 3T3-L1.

Des adipocytes matures 3T3-L1 (récoltés après 10 jours de différenciation induite par l'association insuline (5 µg/ml) et indométhacine (125 µM) sont stimulés par la substance C à 1% (v/v) pendant 24 heures. Le surnageant de culture est ensuite prélevé et son contenu en IL-6 mesuré par ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) selon les prescriptions du fournisseur (R&D Systems, Abingdon, GB). La quantité d'IL-6 sécrétée est comparée à celle d'une culture témoin traitée uniquement avec le solvant de la substance C (mélange éthanol/eau (50/50), dilué au 1/100 dans le milieu de culture) et d'une culture stimulée avec un inducteur d'IL-6 de référence, le TNF-α à 50 ng/ml (Fried S. K. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83, 847-860). La figure 1 montre que la substance C stimule la production d'IL-6 des adipocytes 3T3-L1 d'un

facteur 5 environ par comparaison avec la culture témoin solvant (43 pg/ml contre 9 pg/ml respectivement), soit 83 % de l'effet obtenu par l'inducteur de référence (52 pg/ml).

Les résultats obtenus montrent que d'une part la substance C reconnaît les adipocytes
5 comme cible d'induction et que d'autre part sous l'effet de la substance C, la production de base de l'IL-6 par les adipocytes est augmentée par un facteur 5 soit 83% de l'effet maximal obtenu avec le témoin positif.

Une telle augmentation permet, compte tenu des propriétés connues de l'IL-6, d'envisager dans un premier temps une réduction de la synthèse de l'enzyme chargée
10 de l'entrée des acides gras, la LPL, puis consécutivement, une réduction de l'entrée des acides gras.

2- Effet de la substance C sur la différenciation adipocytaire

Cette deuxième étude avait pour objectif de rechercher les effets de la substance C sur la formation de nouveaux adipocytes.

15 L'influence de la substance C sur la différenciation des pré-adipocytes 3T3-L1 en adipocytes matures est étudiée d'une part en évaluant la synthèse de l'hormone leptine, un marqueur de la différenciation adipocytaire, et d'autre part en observant au microscope la formation de vésicules lipidiques intra-cytoplasmiques, autres témoins de la transformation fonctionnelle en adipocytes matures. Dans tous les cas, la
20 substance C est introduite dans la culture à 1 % (v/v) au début du processus de différenciation (induit comme précédemment) et maintenue jusqu'à son terme. La synthèse de leptine est évaluée tous les deux jours par dosage ELISA (R&D Systems, Abingdon, GB).

La figure 2 montre qu'en présence de la substance C, la production de leptine reste à
25 un niveau extrêmement faible tout au long des 10 jours d'expérience et très inférieur (≤ 200 pg/ml) à celui observé dans la culture témoin qui, comme attendu, voit son taux de leptine augmenter à partir du 2^{ème} jour suivant l'induction de la différenciation, et croître jusqu'à un plateau maximal de 1200-1400 pg/ml à partir du 6^{ème} jour. L'inhibition de la synthèse de leptine par la substance C constitue la première donnée
30 du blocage du processus de différenciation adipocytaire.

La deuxième est apportée par l'expérience montrée sur la figure 3 qui indique qu'après
10 jours de différenciation, les cellules témoins développent une morphologie d'adipocytes matures renfermant de grandes vésicules lipidiques qui occupent la presque totalité de l'espace cytoplasmique (A), alors que les mêmes cellules traitées
35 par la substance C restent à un stade très immature avec quelques rares vésicules de dimension beaucoup plus faible (B).

En utilisant le modèle 3T3-L1, couramment employé dans la littérature pour l'exploration des fonctions adipocytaires, il a été démontré que la substance C présente la double propriété de stimuler chez des adipocytes matures la production d'IL-6 et d'inhiber chez des cellules précurseurs la transformation en adipocytes matures. La substance C agit donc en amont en prévenant la maturation adipocytaire et en aval en stimulant au niveau des adipocytes matures la production d'une cytokine qui intervient dans la limitation du stockage des acides gras.

Ces résultats viennent à l'appui de la propriété unique de la substance à induire la production de l'IL-6 par les adipocytes dont le fonctionnement autocrine (sur les cellules productrices) et paracrine (sur les cellules à proximité des cellules productrices) s'exerce à la fois sur l'entrée des acides gras dans les adipocytes matures, et sur le recrutement de nouveaux adipocytes, par un arrêt de la différenciation des pré-adipocytes.

Des études cliniques préliminaires ont été réalisées avec des compositions amincissantes selon l'invention qui contiennent les 3 substances actives (ci après nommée composition Am2).

Deux études cliniques ont été réalisées avec la composition Am2.

La première concerne la mesure de l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané, et la seconde utilise la mesure centimétrique.

20 1) Mesure de l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique de la nouvelle composition Am2 contenant les 3 substances actives.

Le protocole utilisé est décrit ci-après.

Nombre de sujets : 61 volontaires féminins sains, répartis en 2 groupes (31 sujets utilisant la composition amincissante Am2 contenant les 3 substances actives, 30 sujets la composition amincissante Am1).

Les produits sont appliqués 2 fois par jour sur l'ensemble des cuisses par un massage circulaire arrêté après la totale pénétration du produit.

L'évaluation de l'efficacité a été déterminée sur une période de 2 mois par la mesure de l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané à T₀, T₂₈ jours, T₅₆ jours. La méthode utilisée est celle de l'échographie.

Le site de mesure est repéré par un marquage cutané et par la hauteur à laquelle est positionnée la sonde.

Pour faciliter le repérage vertical et pour éviter tout mouvement ou compression des tissus lors de la mesure, la sonde échographique est placée sur un dispositif stable, réglable en hauteur et indépendant du manipulateur.

Trois images sont acquises successivement au niveau du repère. Sur chaque cliché, 3 mesures d'épaisseur sont effectuées. L'ensemble des 6 mesures ainsi obtenues permet d'obtenir une précision de $\pm 1\text{mm}$.

Ces mesures sont complétées par une surveillance du poids des sujets inclus dans l'essai et par une analyse des auto-évaluations.

Les significations des résultats sont évaluées au moyen du test t de Student pour des groupes pairés. Le test est appliqué aux valeurs brutes ainsi qu'à l'évolution de ces paramètres sur la durée de l'essai (valeur rapportée à T_0).

Quel que soit le groupe considéré, le poids moyen est resté stable pendant toute la durée de l'étude et n'est donc pas susceptible d'être à l'origine des variations de mesure d'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané des cuisses.

Les conditions d'étude retenues ne permettent pas de confirmer pour la composition Am1 un effet amincissant significatif : après 1 mois d'application, une diminution de 0,8 % du tissu adipeux sous-cutané est observée et à 2 mois on observe une diminution de 2,6 %.

La composition Am2 permet d'obtenir un effet amincissant très significatif dès le 28^{ème} jour d'application ($p<10^{-5}$) : la réduction du tissu adipeux sous-cutané observée avec la composition Am2 est de -2,2 % à 1 mois et de -4,3 % à 2 mois d'application.

2) Mesure centimétrique

le protocole ci-après a été mis en œuvre.

Nombre de sujets : 39 volontaires féminins répartis en 2 groupes : 20 ont reçu la composition Am1 et 19 la composition Am2.

Les produits sont appliqués 2 fois par jour pendant 2 mois.

L'évaluation de l'efficacité amincissante a été évaluée par centimétrie à T_0 , $T_{28\text{ jours}}$, $T_{56\text{ jours}}$ au niveau des cuisses (à 3 cm en dessous du pli fessier), droit et gauche.

Quel que soit le groupe considéré, le poids moyen est sensiblement constant pendant toute la durée de l'étude et n'est donc pas susceptible d'être à l'origine des variations de mesure d'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané des différentes zones étudiées.

Le tableau 1 présente les résultats significatifs obtenus par centimétrie.

Tableau 1 : Résultats obtenus par centimétrie

COMPOSITION	% de sujets		Intervalle de diminution	
	1 mois	2 mois	1 mois	2 mois
Composition Am1	30	45	1-2,0 cm	1-2,0 cm
Composition Am2	72	73	1-3,5 cm	1-2,5 cm

La composition Am2 a une meilleure activité amincissante *versus* T₀ que la composition Am1 et ce dès un mois d'application.

La comparaison des résultats obtenus à la suite de ces 2 études permet de dégager la nette supériorité de la composition Am2 sur son placebo, et rend compte également de

Ainsi, bien que partageant une partie du mode d'action à travers les substances A + B et leur efficacité sur la lipolyse, l'intensité des bénéfices obtenus avec la nouvelle formule Am2 est renforcée grâce à l'action de la substance C sur l'entrée des acides gras dans les adipocytes.

La combinaison de ces effets, appuyés par l'activité sur le recrutement de nouveaux adipocytes, permet de réduire l'importance du tissu adipeux existant et de prévenir son développement.

Dans la préparation des compositions selon la présente invention, les extraits ainsi constitués sont mélangés aux solvants aqueux ou non et aux diluants conventionnels compatibles avec une utilisation topique ainsi qu'avec les composants actifs de la composition même. Solvants et /ou diluants appropriés seront choisis selon leur capacité à véhiculer le composant actif de l'extrait de l'invention dans la couche adipeuse sous-cutanée.

Ces compositions contiennent généralement des excipients ou des additifs choisis parmi les ingrédients habituellement utilisés dans des compositions destinées à une application locale selon la nécessité des formulations particulières envisagées.

Elles peuvent contenir par exemple, des agents épaississants, des adoucissants, des émoullients, des stabilisants, des conservateurs, des agents anti-mousse, des tensioactifs, des antioxydants, des colorants et/ou des pigments, des parfums.

Elles peuvent également contenir d'autres composants actifs ayant soit un effet du même type, par exemple, des produits qui contribuent à la régulation de la lipolyse/lipogénèse ou des produits utiles dans ce type de composition topique tels que des stimulateurs de la synthèse de collagène, des inhibiteurs de la collagénase ou de l'élastase, des vasoprotecteurs.

Les compositions cosmétiques de la présente invention contiennent les substances A, B ou C en pourcentages compris de 0,00001 % à 5 % par rapport au poids total de la composition, en mélange avec les excipients communément utilisés pour la préparation de formulations cosmétiques à appliquer sur la peau.

Lesdits pourcentages peuvent varier dans l'intervalle indiqué ci-dessus en fonction de l'activité intrinsèque des composants inclus dans la composition. De préférence les composants A, B et C sont présents en pourcentages de 0,0001 % à 2 %.

5 Une forme intéressante des compositions selon l'invention est un fluide appliqué topiquement par l'intermédiaire d'un support adhésif, ci-après désigné "patch", ce patch permettant une diffusion contrôlée des composants actifs.

10 Les compositions de la présente invention jouissent d'une bonne stabilité et peuvent être conservées pendant le temps nécessaire pour l'utilisation à des températures comprises entre 0°C et 60°C sans qu'il y ait sédimentation des constituants ou séparation des phases, ni une diminution de l'activité qui puisse compromettre l'utilisation.

Ces compositions sont très bien tolérées, elles ne présentent aucune phototoxicité et leur application sur la peau, pour des périodes prolongées n'implique aucun effet secondaire.

15 Dès les premières applications, le relief cutané est lissé, la peau devient plus tonique et plus ferme. Après un mois d'application, l'effet minceur apparaît, l'aspect « peau d'orange » s'estompe visiblement et la silhouette s'affine.

EXEMPLE 1

Composition amincissante sous forme de spray patch

Matières premières	Quantité % en poids
eau déminéralisée	qsp 100
Covacryl™ AC (polyacrylate de sodium)	0,8
Covacryl™ RM (polyacrylate de sodium)	1,4
PVP™ K30 (PVP)	0,2
Covacryl™ A15 (copolymères d'acrylate)	7
Covacryl™ E14 (copolymères d'acrylate)	3
Covaplast™ (acétyltributyle citrate/triéthyl citrate/trioctyltriméllitate/éthyllactate)	2,5
Simulsol™ 98 (Oleth-20)	0,5
Dermosoft™ octiol (ethylhexanediol)	0,5
Substance A	0,14
Substance B	0,007
Substance C	0,5
Gaz propulseur (butane)	

EXEMPLE 2

Composition amincissante sous forme de spray patch

Matières premières	Quantité % en poids
eau déminéralisée	qsp 100
CMC™ 7 LF (gomme de cellulose)	0,5
Natrosol™ 250 HX (hydroxyéthylcellulose)	0,3
Aquatrix™ part B (eau et carboxyméthylchitosan et paraben)	13
eau déminéralisée	20
Aquatrix™ part A (eau déminéralisée et PVP)	13
Phenonip™ (phénoxythanol, méthylparaben, propylparaben, butylparaben, éthylparaben)	1
Simulsol™ 98 (Oleth-20)	1
Substance A	0,08
Substance B	0,004
Substance C	0,25
Gaz propulseur (butane)	

EXEMPLE 3

Composition amincissante sous forme de gel

Matières premières	Quantité % en poids
eau déminéralisée	qsp 100
Trilon™ B (EDTA tétrasodique)	0,2
Carbopol™ 2980 (carbomère)	0,5
Glycérine	3,0
eau déminéralisée	20
Lubragel™ MS (Polyglycérilmétacrylate et propylèneglycol))	5,0
Dipropylèneglycol	3,0
Butylèneglycol	5,0
Phenonip™ (phénoxythanol, méthylparaben, propylparaben, butylparaben, éthylparaben)	0,65
Triéthanolamine	0,5
Substance A	0,10
Substance B	0,01
Substance C	0,1

EXEMPLE 4

Composition amincissante sous forme d'émulsion

Matières premières	Quantité % en poids
Eau déminéralisée	qsp 100 g
Triéthanolamine	0,85
Lanette™ 16 (cétylalcool)	0,5
Miglyol™ 812 (caprylic/capric triglycérider)	2,5
Stéarine™ TP (acide stéarique)	1,5
Super Hartolan™ (lanoline alcool)	0,2
Silicone DC 200 fluide (diméthicone ou siméthicone SI RAL)	0,5
Generol™ 122N (Glycine de soja)	1,0
Tegin™ stearate de glyceryl SE)	1,0
Myglyol™ 840 (Propylène glycol dicaprylate/edicaprate)	7,0
Eutanol™ G (alcool)	1,5
Montane™ 60 (Sorbitan stéarate)	0,43
Montanox™ 60DF (Polysorbate 60)	0,57
Carbopol™ 981 solution à 2% (carbomère)	13,0
Butylèneglycol	6,0
Phenonip™(phénoxythanol, méthylparaben, propylparaben, butylparaben, éthylparaben)	1,0
Acétate DL α tocophérol (acétate tocophéryl)	0,1
Substance A	0,02
Substance B	0,001
Substance C	0,3

EXEMPLE 5

Composition amincissante sous forme d'émulsion gel

Matières premières	Quantité % en poids
eau	qsq 100
Trilon™ B (EDTA tétrasodique)	0,03
Natrosol™ 250 HX (Hydroxyéthylcellulose)	0,25
Pémulen™ TR-1 (copolymère d'acrylates)	0,20
Butylèneglycol 1.3 pur	5
Dipropylèneglycol	3
Triéthanolamine	0,2
Phenonip™ (phénoxythanol, méthylparaben, propylparaben, butylparaben, éthylparaben)	1
DC 2502 (cétyle diméthicone)	4
Dermol™ 105 (isodecyl neopentanoate)	3
Hyaluronate de sodium	0,01
Veragel™ liquide 1:1 (Gel d'Aloe Barbadensis)	1
Substance A	0,15
Substance B	0,1
Substance C	0,05

REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique amincissante contenant au moins:
un composant inducteur de la production d'IL-6 par les adipocytes, obtenu par
5 fermentation de la souche *Rhodotorula sp*, déposée auprès de la C.N.C.M. de l'Institut Pasteur sous le numéro I-1844, ou un de ses mutants producteurs,
un composant α_2 -antagoniste, obtenu par fermentation de la souche *Bacillus licheniformis*, déposée auprès de la C.N.C.M. de l'Institut Pasteur sous le numéro I-1778, ou un de ses mutants producteurs, et
10 un composant NPY-antagoniste, obtenu par fermentation de la souche *Streptomyces sp*, déposée auprès de la C.N.C.M. de l'Institut Pasteur sous le numéro I-1332, ou un de ses mutants producteurs,
en mélange avec un excipient pour préparations cosmétiques.
- 15 2. Composition cosmétique amincissante selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite composition est à application topique.
3. Utilisation d'une composition amincissante selon la revendication 2 pour la régulation de la lipolyse/lipogénèse de la peau.

1/3

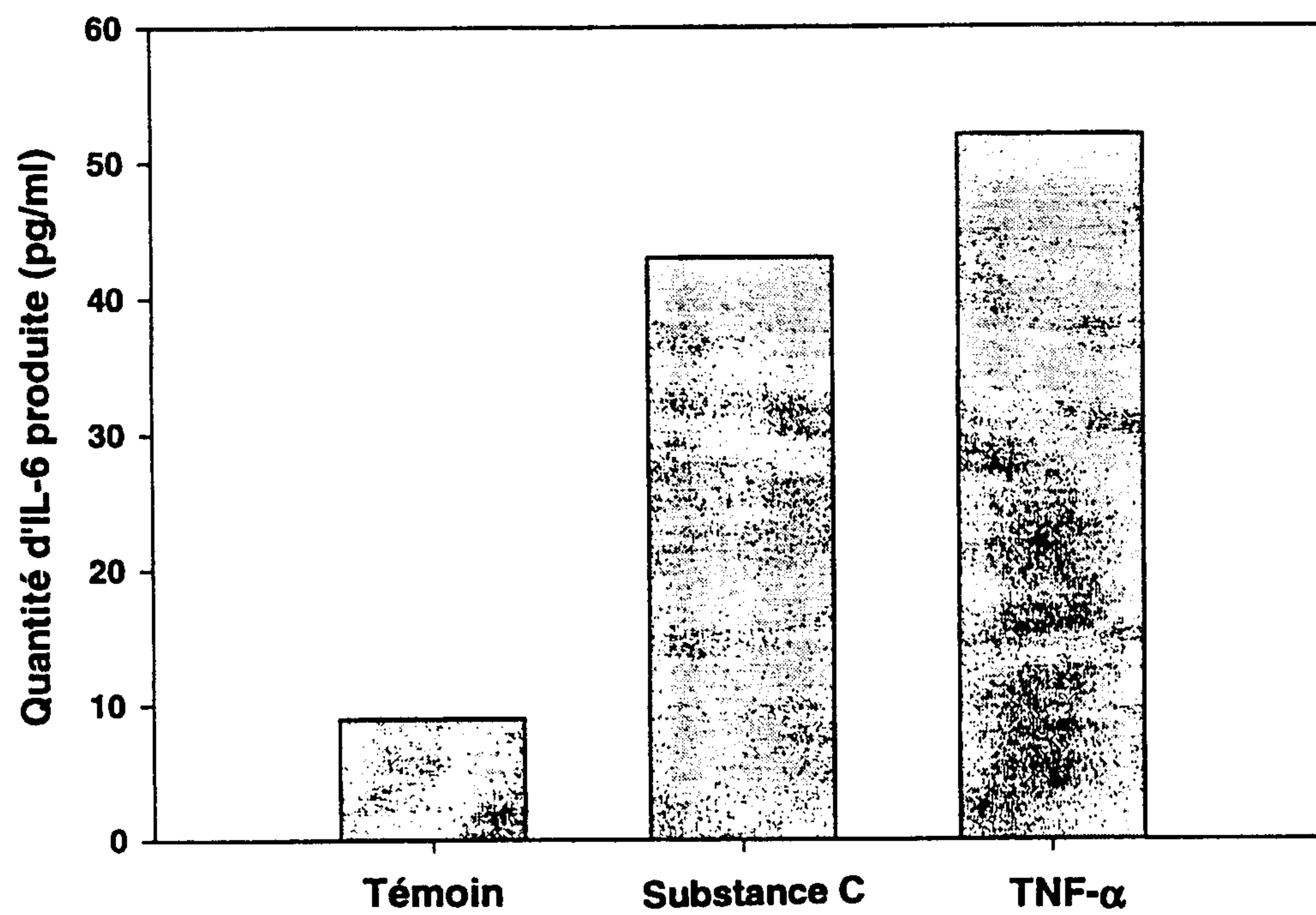


FIGURE 1 : Effet de la substance C sur la synthèse d'IL-6 adipocytaire.

2/3

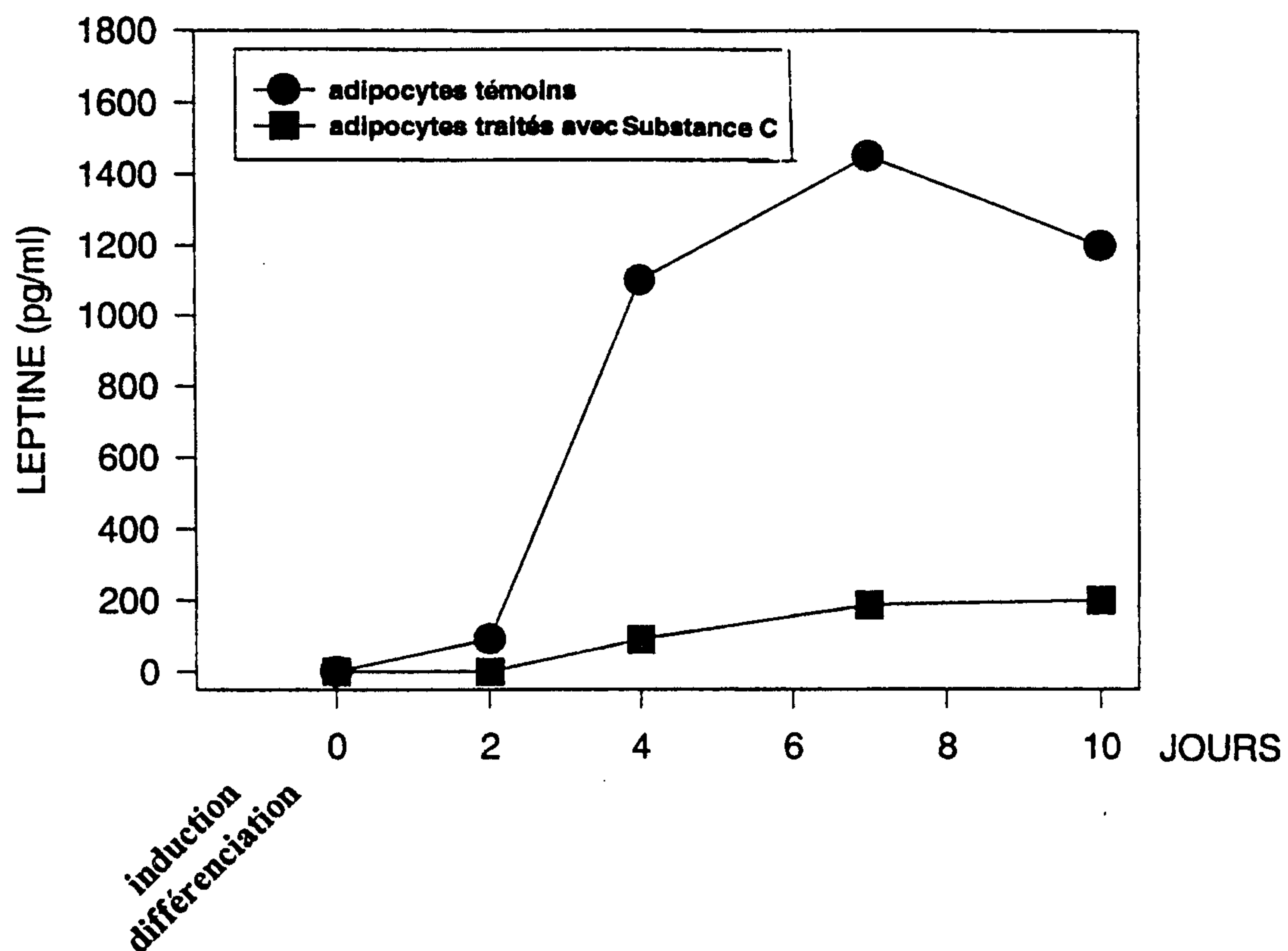
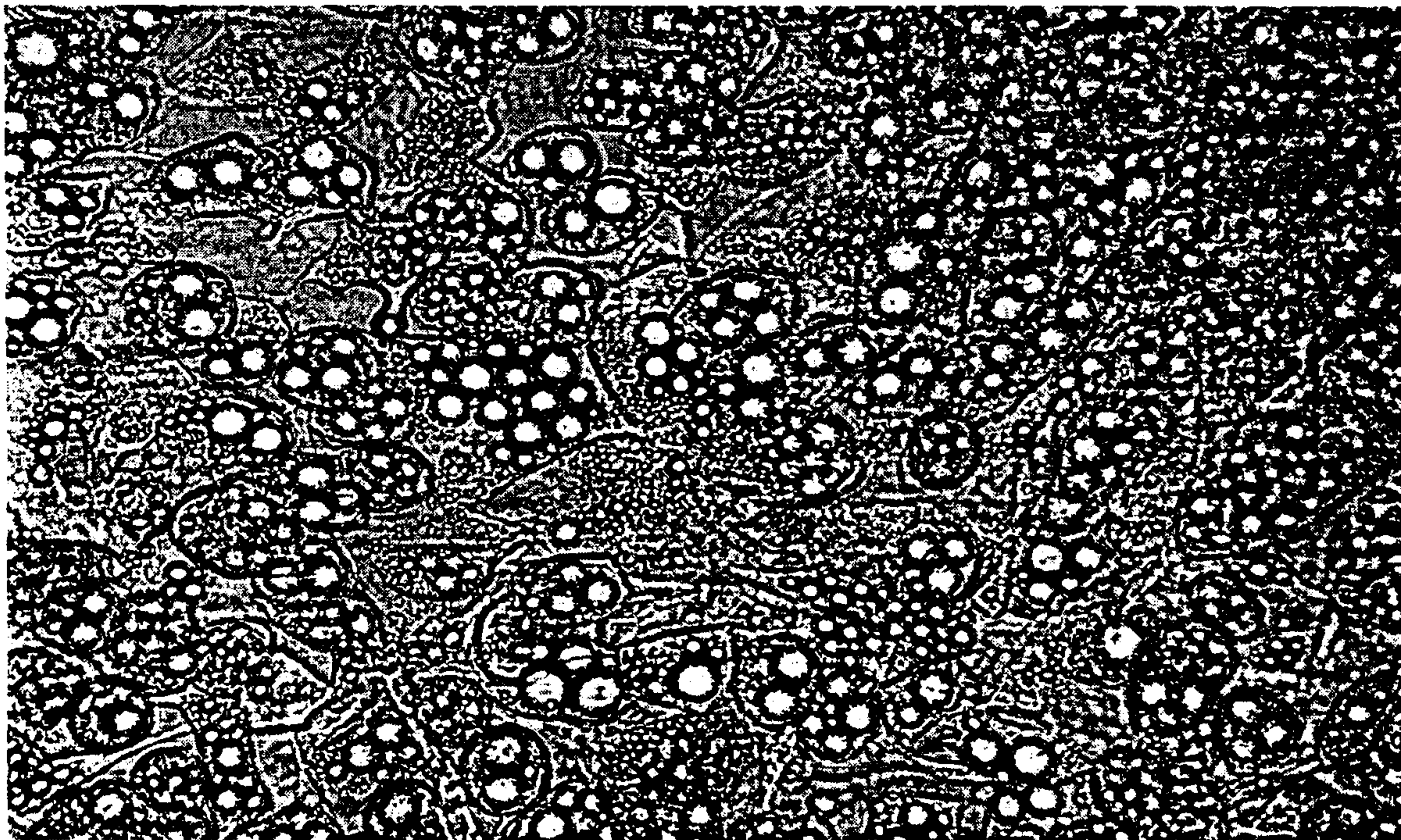


FIGURE 2 : Effet de la substance C sur la différenciation adipocytaire

3/3

A



B

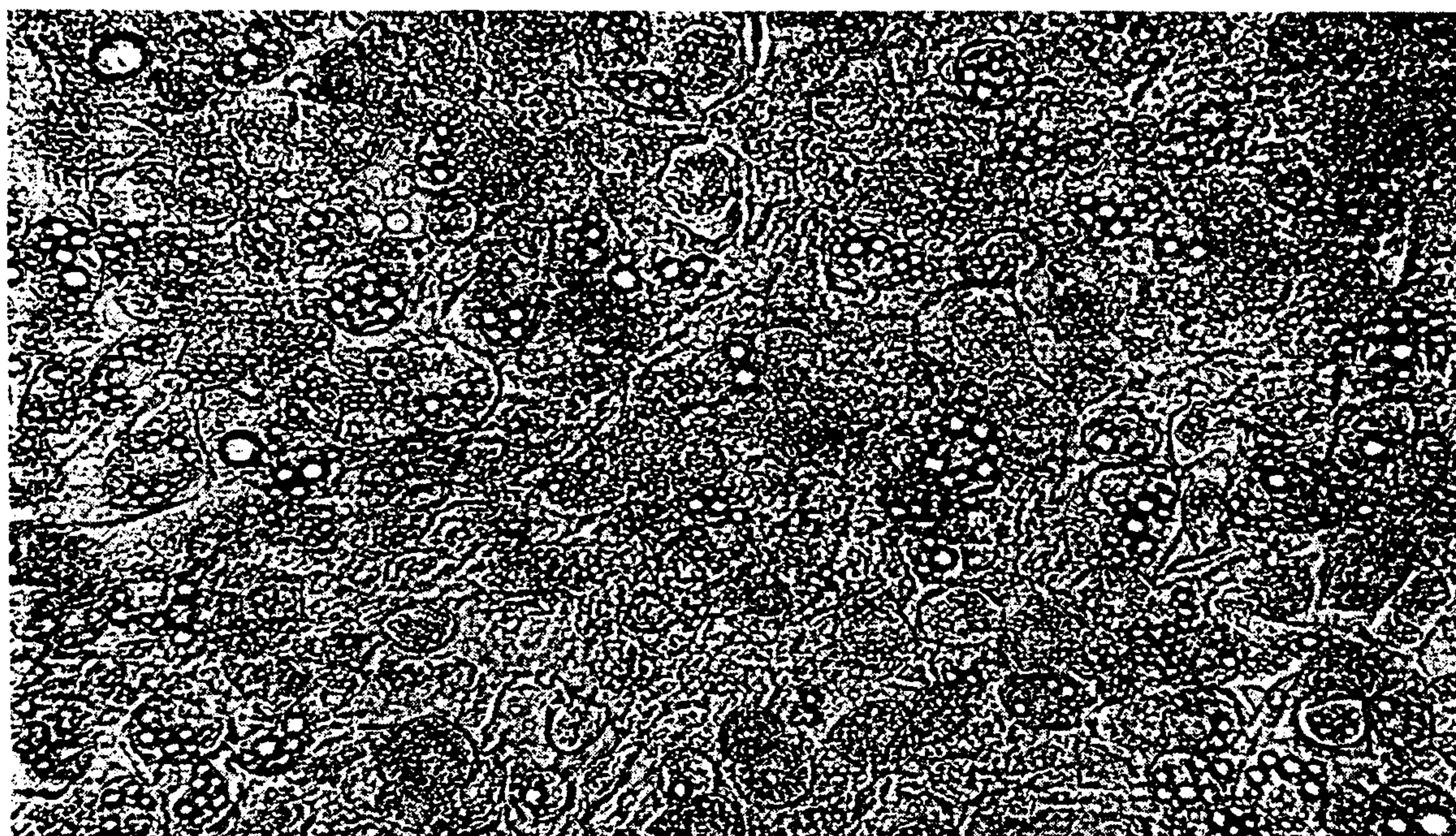


FIGURE 3 : Effet de la substance C sur la formation de vésicules lipidiques dans les adipocytes matures 3T3-L1