

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 725 207

②1 N° d'enregistrement national : **94 12088**

⑤1 Int Cl⁶ : C 07 F 7/18, 7/04, A 61 K 31/695

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 30.09.94.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 05.04.96 Bulletin 96/14.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : EXSYMOL SAM — MC.

⑦2 Inventeur(s) : SEGUIN MARIE CHRISTINE, GUEYNE JEAN, NICOLAY JEAN FRANCOIS et FRANCO ANDRE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : CABINET BONNEAU.

⑤4 COMPOSES A BASE DE SILICIUM BIOLOGIQUEMENT ACTIFS, LEURS APPLICATIONS THERAPEUTIQUES ET COSMETIQUES.

⑤7 Composé à base de silicium de formule générale:



dans laquelle A, B, C, D, et X sont des radicaux différents de OH, les liaisons de A, B, C, D avec Si sont des liaisons covalentes, et deux ou trois de ces liaisons sont hydrolysables in vivo, notamment au contact de tissus vivants, avec formation de liaisons Si-OH.

Le composé de l'invention peut être utilisé en émulsion dans des lipides, sous forme de gel gras, de crème, de pommade pour des administrations topiques, aussi bien pour des applications thérapeutiques que cosmétiques, ou sous forme de gélules pour l'administration par voie orale dans des traitements thérapeutiques, ou encore sous forme d'injections intramusculaires.

FR 2 725 207 - A1



La présente invention concerne des composés à base de silicium biologiquement actifs, ainsi que les applications thérapeutiques et cosmétiques de ces composés.

Le silicium, élément très répandu dans la nature est généralement connu sous ses formes inorganiques naturelles telles que la silice et les silicates, ou encore sous la forme de polymères synthétiques, les silicones. Ces composés siliciés sont très peu ou pas solubles en milieu aqueux ce qui explique leur faible incidence au niveau des organismes vivants. Les silicones, en particulier, se caractérisent par une grande inertie vis à vis des milieux biologiques et par conséquent présentent une biocompatibilité élevée.

Pourtant, le silicium, même à l'état de traces, joue un rôle biologique important et doit être considéré comme un élément essentiel de la vie. Il est notamment nécessaire à une croissance normale pour de nombreuses espèces. Il a aussi été démontré que le silicium intervenait dans la structuration des tissus conjonctifs en interagissant avec les glycosaminoglycanes et des protéines. C'est un des éléments constitutifs des complexes protéines-glycosaminoglycanes rencontrés dans la substance fondamentale de ces tissus. Le silicium interagit également avec les glycosaminoglycanes dans le développement des tissus cartilagineux. On sait aussi que le silicium joue un rôle important dans l'ossification où il favorise le processus de minéralisation.

En outre, le silicium peut être considéré comme un constituant du collagène et on pense qu'il joue un rôle fondamental dans le processus de réticulation des fibres de collagène.

Le silicium est également impliqué dans le métabolisme cellulaire et il serait notamment propice à l'activité métabolique des ostéoblastes.

Au delà du pouvoir réticulant du silicium et de son implication dans l'activité métabolique de certaines cellules, il apparait qu'une teneur élevée en silicium dans

les tissus, parallèlement avec la teneur en glycosaminoglycanes, est caractéristique des tissus sains et métaboliquement actifs.

Les recherches actuelles tendent à renforcer l'idée
5 que le silicium intervient dans de nombreux mécanismes biologiques. Des travaux récents ont même montré que le silicium joue un rôle majeur dans l'élimination de l'aluminium par les systèmes biologiques.

Les travaux de la demanderesse ont montré que les
10 composés siliciés pouvaient constituer une forme de silicium assimilable par l'organisme (par opposition au silicium minéral ou aux silicones) à condition de posséder la propriété d'exister en solution aqueuse sous forme d'oligomères solubles de faible poids moléculaire. En
15 outre, une autre caractéristique nécessaire à l'activité de ces oligomères en solution aqueuse est de présenter de nombreuses fonctions Si-OH. Il ressort ainsi que les propriétés biologiques de ces composés siliciés assimilables par l'organisme, ne sont observées que s'ils
20 forment en solution des oligomères solubles, résultant d'un enchaînement de liaisons siloxanes Si-O-Si, riches en fonctions Si-OH.

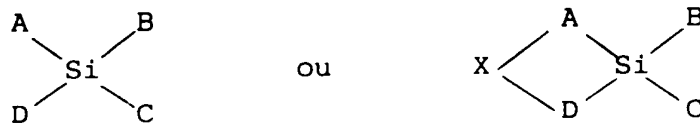
En dehors du fait que la présence des fonctions Si-OH, très polaires, confèrent aux oligomères leur
25 solubilité dans l'eau, on pense à l'heure actuelle qu'une partie des propriétés observées s'expliquent par le fait que l'espèce chimique impliquée dans la plupart des mécanismes biologiques mentionnés ci-dessus serait une forme soluble du silicium, l'acide silicique, de formule
30 $\text{Si}(\text{OH})_4$. Mais, étant donnée sa très forte propension à se polycondenser pour former de la silice, ce composé n'existe qu'à de très faibles concentrations dans l'eau.

On a donc recherché des produits analogues à l'acide silicique, plus stables, en modifiant chimiquement les
35 fonctions Si-OH. Mais il est vite apparu que ces fonctions étaient essentielles à l'activité biologique. Par ailleurs, on savait qu'une série de composés naturels, les tanins et

les catécholamines entre autres, étaient capables de complexer l'acide silicique et ainsi d'augmenter sa stabilité en solution. Ces complexes constitueraient la forme de transport de l'acide silicique dans l'organisme et c'est sous cette forme que la cellule importerait le silicium. Toutefois, leur stabilité est encore trop faible pour la réalisation d'un produit pharmacologiquement actif.

C'est pourquoi le but principal de l'invention est de fournir des composés à base de silicium possédant des liaisons biologiquement hydrolysables notamment au contact des tissus vivants et permettant d'obtenir des oligomères possédant les fonctions Si-OH biologiquement actives.

Un composé répondant à ce but a pour formule générale:



20

dans laquelle A, B, C, D, et X désignent des radicaux différents de OH, les liaisons de A, B, C, D avec Si sont des liaisons de covalence, et deux ou trois de ces liaisons sont biologiquement hydrolysables par formation in vivo de liaisons Si-OH.

Les radicaux qui sont biologiquement hydrolysables sont, soit des atomes d'hydrogène, soit de préférence des radicaux liés à Si par un atome d'oxygène ou par un atome d'azote ou de soufre. Ils peuvent donc être des esters ou des radicaux alkoxy, aryloxy tels que des radicaux phénoxy, ou encore des radicaux allyloxy ou vinyloxy, lorsque l'atome de silicium est lié directement à un atome d'oxygène. Ces radicaux peuvent être également des thioesters ou des radicaux aryl ou alkylthioéthers, lorsque le silicium est lié par un atome de soufre. Les radicaux peuvent encore être des amines mono ou disubstituées par des chaînes hydrocarbonées substituées ou non par un ou

35

plusieurs groupements fonctionnels, des aryl ou alkylamides, lorsque le silicium est lié par un atome d'azote. Enfin, un cas très particulier est celui où les radicaux hydrolysables appartiennent à un support insoluble de silice.

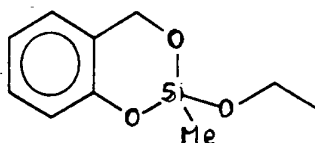
Les radicaux liés à Si et qui ne sont pas hydrolysables peuvent être des radicaux hydrocarbonés, substitués ou non par un ou plusieurs groupements fonctionnels, certains radicaux alkoxy stériquement encombrés, les radicaux fluorocarbonés, ou même un atome de fluor.

Dans la formule générale, X peut être un radical hydrocarboné, substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, et de préférence lié au silicium par au moins une liaison hydrolysable telle que définie précédemment.

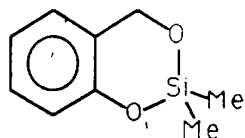
Des exemples de composés selon l'invention sont donnés ci-après :

Dérivés de l'alcool salicylique (ou 2-hydroxybenzylalcool):

2-oxo-benzyloxy-éthoxyméthylsilane

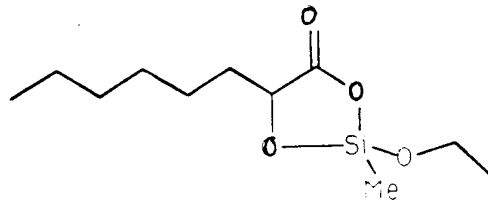


2-oxo-benzyloxy-diméthylsilane



Dérivés d'alpha-hydroxyacides :**Ethoxyméthylsilyl-2-oxo-octanoate**

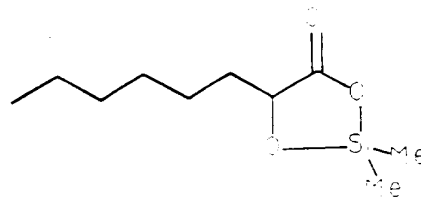
5



10

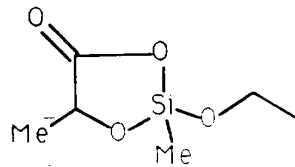
Diméthylsilyl-2-oxo-octanoate

15



20 **2,2-éthoxyméthyl-4-oxo-5-méthyl-1,3-dioxa-2-cyclosilane**
ou éthoxyméthylsilyl-lactate :

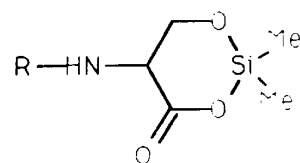
25

Dérivés d'acides aminés :

30

2,2-diméthyl-4-oxo-5-amino-1,3-dioxa-2-cyclosilane
(ou diméthylsilyl-L-sérine)

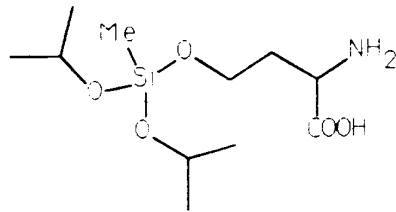
35



R=H

Di-isopropyloxyméthylsilyloxy-L-sérine :

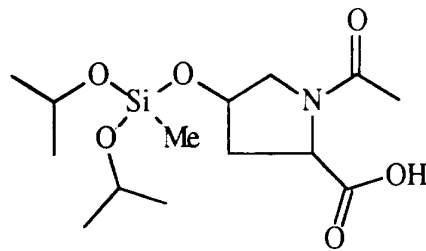
5



Di-isopropyloxyméthylsilyloxy-N-acétyl-L-hydroxyproline :

10

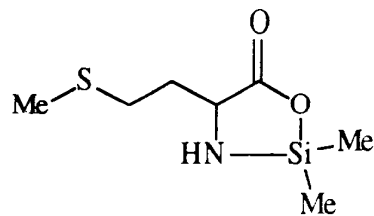
15



Diméthylsilyl-L-méthionine :

20

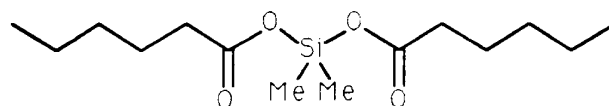
25



Dérivés de l'acide caproïque :

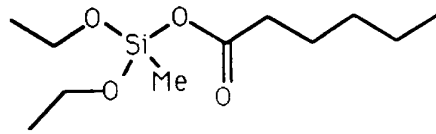
30 Dicaproyldiméthylsilane :

35



Caproyldiéthoxysilane :

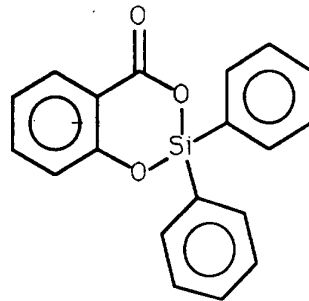
5



Dérivés de l'acide salicylique :

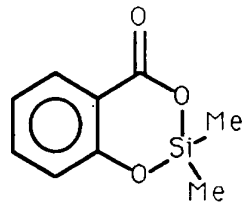
10 2,2-diphényl-4-oxobenzo-1,3-dioxa-2-silane :

15



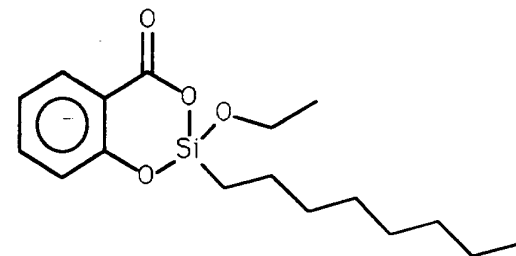
20 2,2-diméthyl-4-oxobenzo-1,3-dioxa-2-silane :

25



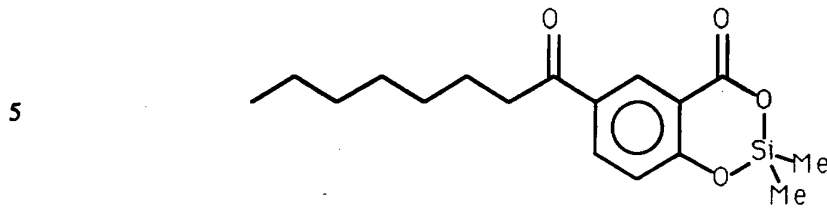
2,2-éthoxy, n-octyl-4-oxobenzo-1,3-dioxa-2-silane :

30



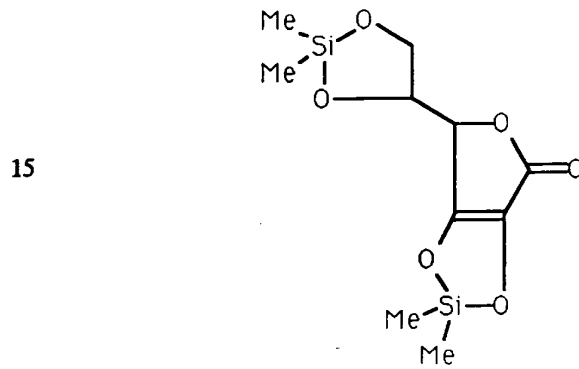
35

2,2-diméthyl-4-oxo-(3-octanoyl benzo)-1,3-dioxa-2-silane :



Divers :

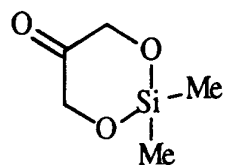
10 Diméthylsilyl-2,3-5,6-ascorbate :



20

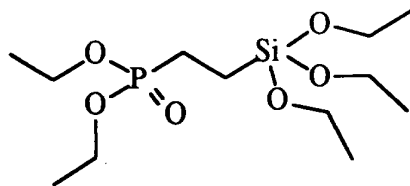
2,2-diméthyl-5-oxo-1,3-dioxa-2-cyclosilane
(ou diméthylsilyl-dihydroxyacétone):

25



30 Diéthyl-phosphato-éthyl-triéthoxysilane :

35



Par la suite, on appellera silyl le composé biologiquement actif comportant deux ou trois liaisons Si-OH, et on admettra que les composés qui font l'objet de l'invention sont des "précurseurs" de silyl appelés plus
5 simplement précurseurs dans le reste de la description.

Les méthodes de préparation des composés selon l'invention sont multiples. Elles utilisent comme produits de départ des silanes fonctionnalisés disponibles dans le commerce tels que des chlorosilanes comme le
10 tétrachlorosilane SiCl_4 , des alcoxysilanes comme le tétraalkoxysilane SiOR_4 , des silanes hétéro-fonctionnels comme le trichlorosilane Cl_3SiH ou des alkylsilanes fonctionnalisés afin de réduire le nombre d'étapes de synthèses comme le diméthylchlorosilane, le
15 méthyltriéthoxysilane, etc...

Les précurseurs selon l'invention sont donc des composés biologiquement inactifs, capables, après administration topique, par voie orale ou systémique, de se transformer spontanément ou en présence d'un catalyseur
20 enzymatique spécifique tel que la silicase pour former un composé biologiquement actif.

Si on considère une seule liaison hydrolysable du précurseur (sachant que deux ou trois des liaisons sont hydrolysées de la même manière), la transformation suivante
25 a lieu au contact d'un tissu vivant tel que la peau ou les muqueuses, ou d'un fluide biologique.



30 Comme il a été mentionné précédemment, les composés -Si-OH se trouvant en milieu aqueux ont tendance à former des oligomères solubles par condensation de deux, trois ou quelques molécules de composés -Si-OH. Il est clair que si ce composé ne comporte qu'une seule liaison OH, une telle
35 condensation aboutissant à des dimères ferait disparaître les liaisons Si-OH. Il faut donc que les précurseurs selon l'invention aient au moins deux liaisons hydrolysables.

Le produit P-H obtenu dans la réaction ci-dessus peut être un composé inactif non toxique ou un composé pouvant favoriser, renforcer ou compléter l'action du silyl.

Une caractéristique de certains précurseurs est que
5 que le produit P-H obtenu après hydrolyse joue le rôle d'agent stabilisant qui favorise ensuite l'activité des silyls en contribuant aussi à limiter leur polycondensation. Après hydrolyse, lorsque le précurseur est selon le premier type de la formule générale, l'agent
10 stabilisant est libéré dans le milieu et stabilise le silyl en créant des liaisons faibles avec lui (ponts hydrogènes). Le pouvoir stabilisant de ces agents peut aussi s'expliquer par leur capacité à reformer une liaison covalente transitoire. On obtient alors une structure dynamique où
15 certaines liaisons possèdent un "caractère mixte" (liaison hydrogène, liaison covalente). Bien sûr, lorsque le précurseur est selon le deuxième type de la formule générale, l'agent stabilisant peut rester lié au silyl par une liaison covalente.

20 Les stabilisants répondant au critère énoncé ci-dessus sont après hydrolyse des composés hydroxyacides carboxyliques et particulièrement les alpha et les bêta hydroxyacides, les glucuronides, des aminoacides hydroxylés ou phénoliques tels que la sérine, la thréonine ou la
25 tyrosine, des composés possédant plusieurs fonctions alcools (ou phénols) et surtout des fonctions alcools (ou phénols) vicinales. On peut citer dans cette catégorie les glycols, les catéchols et les catécholamines (DOPA, adrénaline), les polyéthylèneglycols, les polyols tel que
30 le glycérol, les monosaccharides (L-thréose, L-ribose, sorbitol...) ; des acides phénoliques tels que l'acide gallique, l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque ou l'acide cafféique, et dérivés estérifiés ; les diacides tels que l'acide malonique ; certains composés possédant une
35 géométrie particulière propre à stabiliser en milieu aqueux les complexes de silyls, telles que les tropolones (ex: la thujaplicine).

In vivo, la réaction d'hydrolyse peut avoir lieu spontanément en l'absence de catalyseur. La vitesse de formation du silyl va dépendre alors de plusieurs facteurs:

- 5 - le pH : un environnement acide ou basique augmente fortement la vitesse de réaction
- la présence d'un catalyseur enzymatique qui va augmenter spécifiquement la vitesse d'hydrolyse de certaines liaisons hydrolysables
- la structure chimique du précurseur
- 10 - la quantité d'eau présente, la température
- la présence de sels ou de molécules biologiques possédant un hydrogène actif.

Une des caractéristiques des précurseurs, c'est qu'ils sont solubles dans les milieux apolaires : solvants
15 organiques, huiles, silicones... contrairement à la forme "silyl" très polaire, soluble en phase aqueuse et insoluble dans les huiles. Dans la mesure où la plupart des précurseurs sont rapidement hydrolysés au contact de l'eau pour former des silyls, ces produits offrent une grande
20 souplesse pour la formulation, notamment lors de l'incorporation dans une émulsion.

On pourra donc utiliser les précurseurs dans les formulations anhydres. Le silyl sera seulement formé in situ, au contact de l'organe cible. Ceci présente des
25 avantages dans la mesure où les produits lipophiles traversent mieux certaines barrières biologiques.

La modification de polarité peut également être utilisée pour que le silyl actif conserve après hydrolyse une affinité pour les milieux apolaires. Ceci est le cas
30 avec le 2,2-éthoxy, n-octyl-4-oxobenzo-1,3-dioxa-2-silane.

Les formes des précurseurs lipophiles sont, en l'absence d'eau, stables sur un large éventail de température et à toute concentration. Ils peuvent être utilisés purs alors que les formes de silyl correspondantes
35 ne sont stables qu'à forte dilution dans un intervalle de température plus étroit et demandent l'addition d'un stabilisant ou complexant.

Une des caractéristiques importantes de ces produits est qu'il est possible de moduler la sensibilité du précurseur à l'hydrolyse, en jouant sur sa structure chimique. En effet, si certains précurseurs sont hydrolysés
5 par le seul contact avec l'humidité atmosphérique, il est parfaitement possible, à l'inverse, d'obtenir des précurseurs stables en milieu aqueux dans des conditions de pH proches de la neutralité. Ces dernières peuvent être utiles lorsqu'une libération sélective du principe actif
10 est recherchée, par exemple lors d'une hydrolyse au niveau stomacal.

Si l'hydrolyse du précurseur n'est pas trop rapide, il est possible d'obtenir une prolongation de l'effet. Cet "effet retard" s'applique tout particulièrement aux
15 précurseurs déprotégés séquentiellement (les liaisons hydrolysables sont de nature chimique différente).

Accessoirement, la formation du précurseur peut contribuer à stabiliser certains des composés utilisés comme groupements protecteurs P du silyl, ce qui peut être
20 utile lorsque P-H possède une activité biologique.

Par conséquent, les précurseurs pourront être utilisés en émulsion dans des lipides, sous forme de gel gras, de crème, de pommade pour des administrations topiques, aussi bien pour des applications thérapeutiques
25 que cosmétiques, ou sous forme de gélules pour l'administration par voie orale dans des traitements thérapeutiques, ou encore sous forme d'injections intramusculaires.

De façon générale, les composés selon l'invention
30 pourront être utilisés dans de nombreuses applications mettant en jeu les propriétés des formes de "silyl", à savoir les propriétés thérapeutiques, diététiques ou cosmétiques découlant de leur activité anti-inflammatoire, régénératrice, anti-dégénérescence, normalisatrice,
35 stimulatrice métabolique, anti-radicalaire et anti-glycation, et de façon générale l'activité de stimulation des défenses de l'organisme.

Les exemples qui suivent sont illustratifs (mais non limitatifs) des formulations utilisées comme médicaments ou produits cosmétiques pour mettre en évidence les activités énoncées ci-dessus.

5

EXEMPLE 1 :

Activité régénératrice - anti-inflammatoire

10 *Traitement de l'arthrose*

Cet exemple concerne le traitement par voie orale de l'arthrose chronique et de l'arthrose secondaire, par administration de Di-isopropylméthyl silyloxy-L-
15 hydroxyproline-N-acétylée, soit $C_{14}H_{27}NO_6Si$ de M.M.=333,45. L'intérêt est d'apporter des quantités très importantes de SiOH et d'hydroxyproline, dont l'activité est potentialisée par SiOH.

20 Le composé testé contient 8,5% de Si ce qui équivaut à 14% de SiOH.

Le traitement d'attaque consiste en une administration per os de trois gélules à 0,4g d'actif par jour en trois prises pendant 3 semaines, puis deux gélules par jour pendant 1 mois. Le traitement se poursuit par
25 l'administration d'une gélule par jour en cure.

Une étude été réalisée sur les effets du di-isopropylméthyl siloxy-L-hydroxyproline sur la chondroformation (incorporation de thymidine ³(H), production du collagène II et des PG) et sur la
30 chondrorésorption (production PGE basale, d'interleukine 6). Cette étude a été faite sur des chondrocytes humains en culture durant des périodes de 4, 8 et 12 jours. Les PGE et l'interleukine sont dosées par des méthodes radioimmunologiques. La multiplication cellulaire est
35 évaluée par une méthode radiométrique.

Un effet positif, dose-dépendant, du silyl sur l'activité synthétique des ostéoblastes a été observé au

travers de l'augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline. On a constaté de plus que les taux d'incorporation de thymidine augmentent de 51% après traitement.

5 Cependant, l'effet le plus remarquable réside dans la diminution très sensible de l'interleukine 6, marqueur de l'inflammation, dans les phases de chondrorésorption. Cet effet (dose-dépendant) est très significatif de l'activité anti-inflammatoire et régénératrice du silyl. Une
10 diminution importante du taux des prostaglandines a été observée corrélativement.

EXEMPLE 2 :

15 *Activité régénératrice*
Restructuration des microvaisseaux

Dans cet exemple, on a formulé des gélules pour administration orale avec du Di-caproyl-diméthylsilane
20 (M.M.=288,45), correspondant à un équivalent SiOH de 16%, afin d'améliorer les microcirculations veineuse et lymphatique en agissant sur les tuniques capillaires.

On a fabriqué des gélules n°5 avec une dissolution de l'actif à 30% dans de l'huile d'Arachide, ce qui correspond
25 à un apport de 0,03g par gélule de silyl. Ces gélules ont été utilisées en diététique par des personnes se plaignant de jambes lourdes. L'administration a été d'une à deux gélules par jour. Les tests ont été faits sur quinze personnes de plus de 70 ans.

30 Douze personnes ont fait part de la disparition des douleurs et d'une réduction de l'œdème vespéral des chevilles. Sur ces douze personnes, trois ont retrouvé (disent-elles) des jambes de 20 ans.

Par contre les trois autres personnes intégrées dans
35 cet essai n'ont eu aucun résultat, ce qui correspondrait à 20% d'échec.

EXEMPLE 3 :

Activités anti-inflammatoire, anti-oedemateuse,
analgésique et réparatrice

5 Composition dermo-pharmaceutique

L'expérimentation a été faite sur des érythèmes graves en utilisant du 2-oxo-benzyloxy-diméthylsilyl de M.M.=180,28, ce qui équivaut à 25% de SiOH.

10 2-oxo-benzyloxy-diméthylsil a été dilué à 25% dans de l'Isostéraryl benzoate qui ultérieurement a été incorporé à raison de 10% dans un gel gras, et ce, afin de rétablir le film hydrolipidique protecteur et de stimuler la régénération de la peau par le silicium. Cet apport
15 silicique étant très important a permis d'intervenir positivement sur des érythèmes plus ou moins oedématiés et sur la douleur consécutive aux lésions des tissus cutanés.

Le gel testé a pour formule :

20	2-oxo-benzyloxy-diméthylsilyl à 25%	10,00
	Lanolate de sodium	12,00
	Stéarate d'aluminium	1,00
	Huile de vaseline	100,00

L'essai a été fait sur 10 personnes atteintes d'érythème solaire grave avec la liberté d'appliquer le gel
25 aussi souvent que la personne le désirait.

On a obtenu dans 80% des cas, une cessation de la douleur et une réduction de l'oedème dans moins de 6 heures, et une réduction de la rougeur de plus de 50% en 24 heures, ce qui est très positif.

30 D'autre part, ce gel gras a été utilisé après des séances de cobaltothérapie, sur des muqueuses.

on a observé une protection superficielle de ces muqueuses avec une diminution de la douleur et de l'inflammation.

EXEMPLE 4 :*Action anti-inflammatoire**Traitement des tendinites du sportif*

5

Il a été procédé à la réalisation d'une crème de massage grasse. Les massages ont été effectués par des masseurs-kinésithérapeutes, les essais ont été faits sur des Tennis-Elbow.

10 Le composé testé a été le 2- oxo-benzyl-oxy Dyméthylsilane de M.M.=180,28, ce qui équivaut à 25% de SiOH.

On a simplement intégré du produit pur à 8% dans une lano-vaseline qui est une crème excessivement grasse permettant un massage long jusqu'à quasi-pénétration.

15

Les résultats de l'expérimentation portant sur douze personnes atteintes de Tennis-Elbow sont les suivants :

Le malade doit respecter un repos de 14 à 21 jours, durant lequel 3 fois par jour, il doit masser la partie douloureuse au moyen de la crème.

20

Sur les 12 malades, 4 ont vu disparaître leur douleur et ont pu reprendre leur activité au bout de 6 jours, 5 au bout de 12 jours, 1 au bout de 14 jours, et 2 au bout de 16 jours.

25

Au moyen de cette crème, il a été possible d'intervenir sur des tendinopathies de l'épaule, soit sous scapulaire, soit sus-épineux, soit long biceps.

Ces tendinopathies se manifestaient par une épaule douloureuse simple (EDS) ou une épaule aiguë, hyperallergique (EAH).

30

L'expérimentation a porté sur 12 malades qui ont été traités 3 fois par jour.

2 malades présentant une tendinopathie (EDS) ont été soulagés au bout de 5 jours, 3 au bout de 9 jours, 1 malade atteint d'une tendinopathie (EHA) a été soulagé au bout de 7 jours, 1 au bout de 12 jours, 3 au bout de 15 jours et 2 n'ont pas vu leur état modifié.

35

EXEMPLE 5 :

Action normalisatrice
Traitement de l'asthénie

5

Dans cet exemple on a utilisé le Ascorbosilyl diméthylsilyl -2, 3, 5, 6 ascorbate, ayant pour formule $C_{10}H_{16}O_6Si_2$. On a M.M.=288,4, donnant 24,56% de Si, ce qui équivaut à 32% de SiOH.

10 Ce composé a été étudié dans la remise en forme, la lutte contre les attaques du vieillissement et les coups de fatigues.

La formulation a été réalisée en diététique par administration per os de gélules dosées à 0,5g d'actif.

15 L'intérêt est d'apporter des quantités très importantes de silyl ; soit jusqu'à 0,19g de SiOH et 0,31g d'acide ascorbique par gélule.

On a expérimenté une forme diluée à 20% d'ascorbosilyl dans l'huile de soja, ce qui donne 0,04g en silyl et 0,07g en acide ascorbique par unité de prise. L'administration est de 1 à 3 gélules par jour.

20 Ce composé permet d'apporter per os des quantités qui seraient impossibles dans le cas d'un silyl classique obtenu par complexation.

25 La prise de ces gélules a donné des résultats très rapides dans certains cas avec un retour de la forme physique, dès le 8è jour. Dans d'autres cas, la réponse n'est intervenue que 3 ou 4 mois plus tard, mais avec dans tous les cas des modifications du comportement, un retour
30 de la sensation de bien être et une meilleure adéquation à la vie quotidienne.

EXEMPLE 6 :

35 *Activité stimulatrice métabolique*
Activateur de bronzage

Le composé utilisé dans cet exemple est un Diméthyl silyl-dihydroxyacétone ayant pour formule $C_5H_{10}O_3Si$, avec M.M.=146,21, soit un apport ce qui équivaut à 31% de SiOH.

On a incorporé le composé dans une préparation à caractère liposoluble mais non grasse, soit :

Silicone fluide L45	10,00g
Palmitate d'isopropyl	89,00g
Diméthyl silyl D.H.A.	1,00g

Le produit est appliqué par effleurement jusqu'à absorption avant exposition au soleil et aux U.V.

Les résultats ont été déterminés après irradiation U.V. sur humain, en traitant durant 8 jours (1 application quotidienne) un avant-bras seulement. l'application s'est faite sur 4 carrés $2,5 \times 2,5 \text{ cm}^2$ pendant des durées de 10, 15, 20, 25 minutes.

Sur le bras traité, on a observé un hâle clair à foncé suivant les temps d'exposition.

Sur le bras non traité, aucune modification de couleur n'a été constatée pour un traitement à 10 minutes, puis on a observé des érythèmes de léger à moyen pour des durées plus longues.

EXEMPLE 7 :

Activité stimulatrice métabolique
Composition amincissante

Le composé utilisé a été le diméthyl-silyl-méthionine ayant pour formule $C_7H_{15}NO_2SSi$ avec M.M.=205,34 libérant 22% de SiOH après hydrolyse in vivo.

On a élaboré un gel gras contenant 1% de silyl méthionine, soit 0,2% en SiOH. La formulation a été :

Silyl méthionine	1,00g
Poly oxoaluminium stéarate	5,00g
Acide stérarique	1,5 g
Acide oléique	0,5 g
Huile de vaseline q.s.p.	100,00g

Ce gel a été passé sur des zones à adiposités localisées, le soir au coucher par massages doux jusqu'à absorption complète.

5 femmes de 35 à 55 ans ont participé à ce test.

5 3 résultats ont été très bons : réduction d'une à deux tailles au bout de 3 mois.

1 résultat moyen d'amélioration de la peau a été obtenu sans amincissement significatif, et par contre 1 résultat a été nul.

10

EXEMPLE 8 :

Activité anti-radicalaire

Utilisation comme cosmétiques colorés

15

Le composé testé a été l'éthoxyméthyl silyl-2-oxo octanoate de M.M. = 246,7, ce qui équivaut à 19% de SiOH.

Ce composé a été dilué dans de l'huile d'Onagre, à raison de 45%.

20

Cette solution a été utilisée à raison de 7% dans des mascaras et des rouges à lèvres, ce qui correspond à un apport de 1% en SiOH.

25

Ces cosmétiques avaient pour but d'assurer régénération, protection des muqueuses et des épidermes sensibles.

Ceci est prouvé par le test suivant qui mesure le pourcentage d'inhibition du taux d'oxydation témoin.

30

Le test consiste à produire des radicaux libres oxygénés par voie enzymatique (action de la xanthine oxydase sur l'acétaldéhyde) et à comparer la résistance des cellules (cultivées en présence ou en l'absence d'éthoxyméthylsilyl-2-oxo-octanoate) au contact de ces radicaux. L'addition de radicaux libres, au sein d'une culture cellulaire induit une cytotoxicité. Cette toxicité se traduit par une lyse cellulaire avec une augmentation de la lactate déshydrogénase (LDH) cellulaire. L'évaluation de la résistance cellulaire au stress radicalaire est obtenue

35

par le dosage de l'activité de la LDH en spectrophotométrie UV. On mesure, si DO désigne la densité optique, l'activité de la LDH au moyen du rapport suivant

$$5 \quad \frac{\text{DO témoin} - \text{DO essai}}{\text{DO essai}} \times 100$$

Résultats :

10 On observe un effet protecteur très sensible de silyl. Le système peroxydatif utilisé a produit des ions superoxydes et du peroxyde d'hydrogène. L'étude des résultats montre que le silyl induit une protection contre la lyse cellulaire spontanée (activité de la LDH diminuée de 73%). Cette protection persiste et s'intensifie
15 (diminution de la LDH de 77%) en présence d'un stress radicalaire provoqué.

EXEMPLE 9:

20 *Activité anti-glycation, anti-radicalaire*
Traitement de la cataracte

En ophtalmologie comme médicament anti-catharacte on a utilisé du diméthylsilyl-2, 3, 5, 6 ascorbate (ou
25 ascorbosilyl) de formule $C_{10}H_{16}O_6Si_2$ avec M.M.=288,4, soit 24,56% de Si, ce qui équivaut à 32% de SiOH.

L'ascorbosilyl est incorporé à raison de 6,5% dans une pommade ophtalmique composée d'un mélange de vaseline et d'huile de vaseline.

30 L'ascorbosilyl après hydrolyse au contact du liquide lacrymal et de la cornée agit progressivement en tant qu'anti-radicalaire, empêchant la peroxydation des lipides membranaires cellulaires.

35 Il contribue également à restructurer les protéoglycanes et les mucopolysaccharides constitutifs de la cornée.

Il est à noter que la présence de l'acide ascorbique potentialise l'action antiradicalaire puisque c'est un constituant naturel de l'oeil.

L'activité anti-radicalaire propre à un médicament anti-catharacte a été vérifiée par le test suivant :

Le test consiste à produire des radicaux libres oxygénés par voie enzymatique (action de la xanthine oxydase sur l'acétaldéhyde) et à comparer la résistance des cellules (cultivées en présence ou en l'absence de diméthylsilyl-2, 3, 5, 6 ascorbate) au contact de ces radicaux.

L'addition de radicaux libres, au sein d'une culture cellulaire induit une cytotoxicité. Cette toxicité se traduit par une lyse cellulaire avec une augmentation de la lactate déshydrogénase (LDH) cellulaire. L'évaluation de la résistance cellulaire au stress radicalaire est obtenue par le dosage de l'activité de la LDH en spectrophotométrie UV.

Résultats :

On observe un effet protecteur très sensible du diméthylsilyl-2, 3, 5, 6 ascorbate. L'activité du silyl est estimée à partir des variations d'activité de la LDH par rapport au témoin d'analyse. Le système peroxydatif utilisé produit des ions superoxydes et du peroxyde d'hydrogène. L'étude des résultats montre que le diméthylsilyl-2, 3, 5, 6 ascorbate induit une protection contre la lyse cellulaire spontanée (activité de la LDH diminuée de 67%). Cette protection persiste et s'intensifie (diminution de la LDH de 79%) en présence d'un stress radicalaire provoqué.

EXEMPLE 10 :

Activité anti-glycation

Traitement des arthériopathies artérioscléroses

Le composé choisi a été le 2-2 diméthyl 4-oxo-5-amino 1,3 dioxycyclosilane ou diméthylsilyl-L-sérine de M.M.=161,23, ce qui équivaut à 22% de SiOH.

A partir de ce dérivé il a été fabriqué des gélules
5 n°4 contenant une solution à 40% de diméthylsilyl-L-sérine dans l'huile de Soja, de telle sorte que chaque gélule apporte une quantité de 0,05g en SiOH.

Suivant la dose administrée quotidiennement, cet apport peut aller de 1 à 6, et on peut régler des problèmes
10 légers qui peuvent entrer dans des traitements diététiques et hygiène de vie, jusqu'à des traitements médicaux.

On a mis en évidence l'activité anti-glycation du composé qui permet de préserver les tissus artériels.

La glycosylation non enzymatique des protéines est
15 l'un des facteurs responsables de la sclérose des tissus conjonctifs.

Les réactions chimiques en cause dans cette dégradation des protéines ont été identifiées. La glycation (glycosylation non enzymatique) entre oses et protéines
20 s'effectue au hasard des sites protéiques aminés libres et forme des liaisons bétacétométhylamines (Amadori product). Ces dernières déclenchent une série de réactions chimiques (Maillard 1912) qui aboutissent à l'augmentation progressive de la réticulation des protéines.

25 Ces liaisons irréversibles font perdre progressivement leurs propriétés (élasticité) aux tissus de soutien, ce qui explique leur sclérose.

La mise au point d'un protocole expérimental original a permis d'étudier in vitro la réactivité spécifique du
30 diméthylsilyl-L-sérine dans le phénomène de glycation protéique.

Le degré de glycosylation peut être estimé par une technique colorimétrique spécifique de la liaison glucose-protéine. Cette technique permet de mettre en évidence le
35 5-Hydroxyméthyl furfural (HMF) libéré du groupement carbohydrate après hydrolyse acide. Le taux d'HMF est

quantitativement déterminé par réaction colorimétrique avec l'acide 2-thiobarbiturique (TRA).

Résultats :

5 Le taux de réticulation des protéines (albumine) est diminué de façon significative (-37%) lorsque la diméthylsilyl-L-sérine est additionnée en début de réaction à la solution protéique.

10 Cette expérimentation confirme le rôle biologique antiglycation très sensible de la diméthylsilyl-L-sérine.

le produit a été testé en diététique, sur 6 personnes atteintes d'arthériopathie des membres inférieurs, qui étaient toutes des hommes, sous traitement. Le traitement était installé depuis plus de 12 mois, et la prise d'une 15 gélule par jour a donc été un additif.

Sur 4 de ces 6 personnes, on a noté une amélioration sensible du périmètre de marche.

EXEMPLE 11

20

Activité normalisatrice

Traitement de l'ostéoporose

On a utilisé le diéthyl-phosphato-éthyl-triéthoxysilane de formule $C_{12}H_{29}O_6PSi$, de M.M. = 328,41 et de Si = 8,55%.

25 Le traitement de l'ostéoporose du sujet jeune et de l'ostéoporose post-ménopause a été fait par administration de diéthyl-phosphato-éthyl-triéthoxysilane par voie orale. 30 La dose d'utilisation a été de 60 mg par prise soit 5,5 mg de Si et 10 mg de P, et de 100 mg par prise soit 9,17 mg de Si et 16,67 mg de P. L'administration s'est faite per os, en traitement d'attaque de 3 gélules d'actif pendant 3 35 mois, puis 2 gélules par jour pendant 6 mois, arrêt d'un mois, puis traitement chronique d'une gélule 5 jours par semaine.

Les effets du diéthylphosphatoéthyltriéthoxysilane sont mesurés sur la formation osseuse (incorporation de ³(H) thymidine, dosage de l'activité de la phosphatase alcaline chez les ostéoblastes) et sur l'ostéoporose (production PGE
5 basale, d'interleukine 6 chez les ostéoclastes). Cette étude est faite sur des cultures cellulaires durant les périodes de 4, 8 et 12 jours. Les PGE et l'interleukine sont dosés par des méthodes immunologiques (ELISA). La multiplication cellulaire est évaluée par une méthode
10 radiométrique.

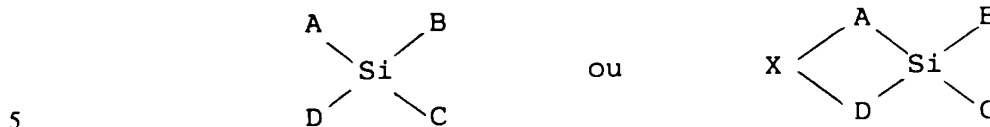
Un effet positif, dose dépendant, du silanol sur l'activité synthétique des ostéoblastes a été observé au travers de l'augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline. Les taux d'incorporation de thymidine augmentent
15 après traitement de 72%.

Une diminution très sensible du taux d'interleukine 6 ostéoclastique, marqueur de l'inflammation dans les phases d'ostéoporose, a été observée. Cet effet, très significatif de l'activité anti-inflammatoire et régénératrice du
20 silanol, est dose dépendant. Corrélativement, une diminution significative du taux de prostaglandines ostéoclastiques a été observée.

Cette molécule a un effet antiostéoclastique ; cet effet s'accompagne d'une activité de stimulation de
25 l'activité des ostéoblastes, donc du renouvellement osseux. Il s'en suit une diminution de l'hydroxyprolinurie et du taux de phosphatase alcaline sérique ainsi qu'une réduction des fractures liées à la fragilité de l'os ostéoporotique.

REVENDICATIONS

1. Composé à base de silicium de formule générale :



10 dans laquelle A, B, C, D, et X sont des radicaux différents de OH, les liaisons avec Si sont des liaisons covalentes, et deux ou trois de ces liaisons sont biologiquement hydrolysables in vivo avec formation de liaisons Si OH biologiquement actives, notamment au contact de tissus vivants.

15 2. Composé selon la revendication 1 dans lequel lesdits radicaux biologiquement hydrolysables sont, des atomes d'hydrogène ou des radicaux liés à Si par un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre.

20 3. Composé selon la revendication 2, dans lequel au moins un desdits radicaux biologiquement hydrolysables est lié à l'atome de silicium par un atome d'oxygène et est choisi dans le groupe consistant en esters ou radicaux alkoxy, aryloxy ou encore des radicaux allyloxy ou vinyloxy,

25 4. Composé selon la revendication 3, dans lequel ledit au moins un desdits radicaux est un ester.

5. Composé selon la revendication 3, dans lequel ledit au moins un desdits radicaux est un radical phénoxy.

30 6. Composé selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel les radicaux non hydrolysables sont choisis parmi des radicaux hydrocarbonés, substitués ou non par un ou plusieurs groupements fonctionnels, des radicaux alkoxy stériquement encombrés, des radicaux fluorocarbonés, ou un atome de fluor.

35 7. Composé selon l'une des revendications 1 à 6, dans lequel au moins un des composés obtenus après hydrolyse

desdites liaisons hydrolysables est un composé stabilisant choisi dans le groupe consistant en composés hydroxyacides carboxyliques tels que les alpha et les bêta hydroxyacides, les glucuronides, les aminoacides hydroxylés ou phénoliques tels que la sérine, la thréonine ou la tyrosine, les composés possédant plusieurs fonctions alcools ou phénols et surtout des fonctions alcools ou phénols vicinales tels que les glycols, les catéchols et les catécholamines, les polyéthylène-glycols, les polyols tel que le glycérol, les monosaccharides tels que L-thréose, L-ribose ou sorbitol, les acides phénoliques tels que l'acide gallique, l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque ou l'acide cafféique, et leurs dérivés estérifiés, les diacides tels que l'acide malonique, et certains composés possédant une géométrie particulière propre à stabiliser en milieu aqueux les complexes à base de silicium tels que les tropolones.

8. Application de la composition selon l'une des revendications 1 à 7, pour obtenir une composition thérapeutique, diététique ou cosmétique ayant une activité anti-inflammatoire, régénératrice, anti-dégénérescente, normalisatrice, stimulatrice métabolique, anti-radicalaire ou anti-glycation, ou de façon générale une activité de stimulation des défenses de l'organisme humain ou animal.

9. Composition thérapeutique résultant de l'application selon la revendication 8, ayant une activité anti-inflammatoire pour le traitement de l'arthrose, à base de di-isopropyloxyméthyl silyloxy-L-hydroxyproline-N-acétylée.

10. Composition thérapeutique selon la revendication 9 dans laquelle le di-isopropyloxyméthyl silyloxy-L-hydroxyproline-N-acétylée est administré sous forme de gélules.

11. Composition thérapeutique résultant de l'application selon la revendication 8, ayant une activité régénératrice pour la restructuration des microvaisseaux, à base de di-caproyl-diméthylsilane.

12. Composition thérapeutique selon la revendication 11 dans laquelle le di-caproyl-diméthylsilane est administré sous forme de gélules.

5 13. Composition thérapeutique résultant de l'application selon la revendication 8, ayant une activité anti-inflammatoire, anti-oedémateuse, analgésique et réparatrice pour le traitement des érythèmes, à base de 2-oxo-benzyloxy-diméthylsilane.

10 14. Composition thérapeutique selon la revendication 13 dans laquelle le 2-oxo-benzyloxy-diméthylsilane est utilisé sous forme de gel gras.

15 15. Composition thérapeutique résultant de l'application selon la revendication 8, ayant une activité anti-inflammatoire pour le traitement des tendinites du sportif, à base de 2-oxobenzyl-oxy-diméthylsilane.

16. Composition thérapeutique selon la revendication 15 dans laquelle le 2-oxobenzyl-oxy-diméthylsilane est utilisé dans une crème de massage grasse.

20 17. Composition thérapeutique résultant de l'application selon la revendication 8, ayant une activité anti-radicalaire et anti-glycation pour le traitement de la cataracte, à base de diméthylsilyl-2,3,5,6 ascorbate.

25 18. Composition thérapeutique selon la revendication 17, dans laquelle le diméthylsilyl-2,3,5,6 ascorbate est incorporé dans une pommade ophtalmique.

30 19. Composition thérapeutique résultant de l'application selon la revendication 8, ayant une activité anti-glycation pour le traitement des arthériopathies et arthéroscléroses, à base de 2-2 diméthyl 4-oxo-5-amino 1,3 dioxy-cyclosilane (ou diméthylsilyl-L-sérine).

20. Composition thérapeutique selon la revendication 19, dans laquelle le 2-2 diméthyl 4-oxo-5-amino 1,3 dioxy-cyclosilane (ou diméthylsilyl-L-sérine) est administré sous forme de gélules.

35 21. Composition thérapeutique résultant de l'application selon la revendication 8, ayant une activité

normalisatrice pour le traitement de l'ostéoporose, à base de diéthyl-phosphato-éthyl-triéthoxysilane.

22. Composition thérapeutique selon la revendication 21, dans laquelle le diéthyl-phosphato-éthyl-triéthoxysilane est administré sous forme de gélules.

23. Composition diététique résultant de l'application selon la revendication 8, ayant une activité normalisatrice pour la remise en forme, les attaques contre le vieillissement et les coups de fatigue, à base de diméthylsilyl-2,3,5,6 ascorbate.

24. Composition diététique selon la revendication 23 dans laquelle le diméthylsilyl-2,3,5,6 ascorbate est administré sous forme de gélules.

25. Composition cosmétique résultant de l'application selon la revendication 8, ayant une activité stimulatrice métabolique, ladite composition utilisée comme activateur de bronzage étant à base de 2,2-diméthyl-5-oxo-1,3-dioxa-2-cyclosilane (ou diméthyl silyl dihydroxyacétone).

26. Composition cosmétique selon la revendication 25 dans laquelle le 2,2-diméthyl-5-oxo-1,3-dioxa-2-cyclosilane (ou diméthyl silyl dihydroxyacétone) est appliqué sous forme de pommade sur les parties du corps à exposer au soleil.

27. Composition cosmétique résultant de l'application selon la revendication 8, ayant une activité stimulatrice métabolique, ladite composition utilisée comme composition amincissante étant à base de diméthyl silyl méthionine.

28. Composition cosmétique selon la revendication 27 dans laquelle le diméthyl silyl méthionine est appliqué sous forme de gel gras.

29. Composition cosmétique résultant de l'application selon la revendication 8, ayant une activité anti-radicalaire, ladite composition utilisée comme mascara ou rouge à lèvres étant à base d'éthoxyméthyl silyl-2-oxo-octanoate.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 564 047 (TONEN CORPORATION) * revendication 1 * ---	1
X	EP-A-0 545 702 (SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD.) * revendication 1 * ---	1
X	EP-A-0 542 680 (CIBA-GEIGY AG) * revendication 9 * ---	1
X	EP-A-0 465 805 (BASF CORPORATION) * revendication 1; exemples 1-10 * ---	1
X	EP-A-0 378 147 (DOW CORNING CORPORATION) * revendication 1 * ---	1,8
X	EP-A-0 273 266 (DOW CORNING CORPORATION) * revendication 1 * ---	1,8
X	FR-A-2 683 455 (G. GUENOUN) * revendication 1 * ---	1,8
X	FR-A-2 335 232 (DOW CORNING CORPORATION) * revendication 1 * ---	1,8
X	FR-A-2 314 724 (DOW CORNING CORPORATION) * revendication 1 * ---	1,8
X	FR-A-2 230 376 (J. GUEYNE ET AL) * revendication 2 * ---	1
X	GB-A-1 465 455 (IRKUTSKY INST. ORGAN. KHIMI SIBIRSKO-GO OTDELENIA AKADEMII NAUK SSSR) * revendication 1 * ---	1,8
X	US-A-4 870 191 (K.E. WIEGAND ET AL) * revendication 1 * ---	1
	-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
16 Juin 1995		Kapteyn, H
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>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</p>		

EPO FORM 1500 03.82 (P04C13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US-A-4 772 593 (J.W. WHALEN ET AL) * revendication 1 * ---	1
X	US-A-4 528 191 (S. BARCZA) * revendication 1 * ---	1,8
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 9 no. 200 (C-298) [1923] ,16 Août 1985 & JP-A-60 067485 (TOKUYAMA SODA K.K.) * abrégé * -----	1,8
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
16 Juin 1995		Kapteyn, H
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>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</p>		

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)