

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication :

**2 946 347**

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

②① N° d'enregistrement national :

**09 53688**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : **C 07 H 7/02** (2006.01), A 61 K 8/60, A 61 Q 19/08, 19/00, 5/00

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②② Date de dépôt : 04.06.09.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 10.12.10 Bulletin 10/49.

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

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

⑦② Inventeur(s) : DALKO CSIBA MARIA, BRETON LIONEL, MARAT XAVIER et CAVEZZA ALEXANDRE.

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

⑦④ Mandataire(s) : CABINET BECKER ET ASSOCIES.

⑤④ AGENTS ANTI-AGE ET COMPOSITIONS LES CONTENANT.

⑤⑦ L'invention se rapporte à de nouveaux composés inducteurs de l'expression de GLUT-1, ainsi qu'à leur utilisation dans une composition, notamment pour diminuer et/ou retarder les signes du vieillissement de la peau et/ou ses annexes, tout particulièrement les cheveux. L'invention concerne également une composition comprenant au moins un desdits composés, ainsi qu'un procédé de traitement cosmétique pour diminuer et/ou retarder les signes du vieillissement de la peau et/ou ses annexes.

FR 2 946 347 - A1



L'invention se rapporte à de nouveaux composés inducteurs de l'expression de GLUT-1, ainsi qu'à leur utilisation dans une composition, notamment pour diminuer et/ou retarder les signes du vieillissement de la peau et/ou ses annexes, tout particulièrement les cheveux. L'invention concerne également une composition comprenant au moins un desdits composés, ainsi qu'un procédé de traitement cosmétique pour diminuer et/ou retarder les signes du vieillissement de la peau et/ou ses annexes.

La présente invention se rapporte au domaine du vieillissement et des signes qui lui sont associés, sur la peau et/ou ses annexes. Elle concerne en particulier la modulation de l'équilibre entre la prolifération et la différenciation des cellules épidermiques et l'amélioration des signes liés au phénomène d'amincissement de l'épiderme dû à une diminution du nombre de kératinocytes en phase de prolifération.

Les femmes – et les hommes – ont tendance actuellement à vouloir paraître jeunes le plus longtemps possible et cherchent par conséquent à estomper les marques du vieillissement de la peau, qui se traduisent notamment par des rides et des ridules, un amincissement de l'épiderme et/ou un aspect de peau molle et flétrie. A ce sujet, la publicité et la mode font état de produits destinés à garder le plus longtemps possible une peau éclatante et sans ride, marques d'une peau jeune, d'autant plus que l'aspect physique agit sur le psychisme et/ou sur le moral.

La peau est constituée de deux compartiments, l'un superficiel, l'épiderme, et l'autre plus profond, le derme, qui interagissent. L'épiderme humain naturel est composé principalement de trois types de cellules qui sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes, et les cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau, notamment le rôle de protection de l'organisme des agressions extérieures appelé « fonction barrière ».

L'épiderme est conventionnellement divisé en une couche basale de kératinocytes constituant la couche germinative de l'épiderme, une couche dite épineuse constituée de plusieurs couches de cellules polyédriques disposées sur les couches germinatives, une à trois couches dites granuleuses constituées de cellules aplaties contenant des inclusions cytoplasmiques distinctes, les grains de kératohyaline, et enfin la couche cornée (ou *stratum corneum*), constituée d'un ensemble de couches de kératinocytes au stade terminal de leur différenciation et appelés cornéocytes. Les cornéocytes sont des cellules anucléées principalement constituées d'une matière fibreuse contenant des cytokératines, entourée d'une enveloppe cornée.

10

Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire composée majoritairement de collagène, d'élastine et d'une substance, dite substance fondamentale. Ces composants sont synthétisés par les fibroblastes. On y trouve aussi des leucocytes, des mastocytes ou encore des macrophages tissulaires. Enfin, le derme est traversé par des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses. La cohésion entre l'épiderme et le derme est assurée par la jonction dermo-épidermique.

15

Il y a en permanence dans l'épiderme production de nouveaux kératinocytes pour compenser la perte en continu de cellules épidermiques au niveau de la couche cornée. Cependant, au cours du vieillissement, on peut observer de façon physiologique une diminution du nombre de cellules en phase de prolifération, et par conséquent une diminution des couches épidermiques vivantes. En limitant et/ou retardant le passage des cellules en phase de différenciation, on maintient le pool de cellules jeunes.

20

25

Il est donc important de préserver ce pool de cellules prolifératives, en évitant ou retardant leur différenciation, afin de contribuer à retarder l'apparition des signes du vieillissement.

30

Les rétinoïdes, et notamment le rétinol, sont ainsi classiquement utilisés pour lutter contre les signes du vieillissement et favoriser le renouvellement épidermique.

Le transport du glucose dans la plupart des cellules de mammifères est régulé par une famille de protéines membranaires appelées « glucose transporters », aussi désignées par GLUT. Au moins 13 protéines sont codées par une famille de gènes apparentés, ces protéines présentant différents domaines transmembranaires.

5 L'expression des différentes isoformes de GLUT varie en fonction du tissu et des conditions hormonales et environnementales.

Les kératinocytes expriment au moins 4 types de transporteurs de glucose, GLUT-1, 2, 3 et 5. Dans l'art antérieur, un certain nombre d'applications sont décrites

10 avec des inducteurs de GLUT.

Ainsi, US 2003/0187036 propose l'utilisation de dérivés de biguanides pour favoriser la cicatrisation des lésions cutanées telles que les ulcères survenant chez les diabétiques, ou d'autres blessures.

US 2005/0037440 se rapporte à l'identification de facteurs de longévité chez les

15 mammifères, et au rôle du facteur cJUN et de la modulation du signal JNK. Il suggère ainsi d'utiliser des agents diminuant l'activité d'un indicateur comme DAF-14, la superoxyde-dismutase, GLUT-1 ou GLUT-4 pour lutter contre les signes du vieillissement causés principalement par le stress oxydatif.

DE 10259966 décrit des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques

20 contenant des acides aminés de type mycosporine et améliorant la capture de l'oxygène; ces composés induisent notamment une réduction de l'expression de GLUT-1. Les compositions peuvent notamment être appliquées pour le traitement du vieillissement de la peau.

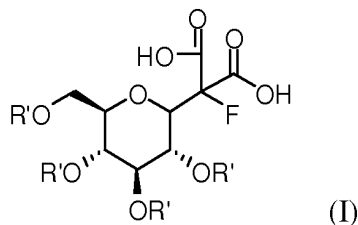
FR2901133 décrit l'utilisation dans une composition contenant un milieu

25 physiologiquement acceptable d'au moins un composé inducteur de glycolyse épidermique (à l'exclusion de IGF-1) comme agent pour diminuer et/ou retarder les signes du vieillissement de la peau et/ou de ses annexes. Avantageusement, le composé inducteur de glycolyse est un activateur des peptides transporteurs du glucose (GLUT).

Cependant, il existe toujours un besoin de trouver de nouveaux agents anti-âge

30 utiles.

C'est pourquoi la présente invention a pour premier objet un composé répondant à la formule (I) :



5 dans laquelle R' représente:

- un atome d'hydrogène, ou
- un groupement acyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 2 à 18 atomes de carbone.

10 La présente invention couvre également les solvates physiologiquement acceptables de ce composé, ses sels organiques et/ou minéraux physiologiquement acceptables, ainsi que les solvates physiologiquement acceptables de ces sels.

15 La demande de brevet EP1466590 décrit des dérivés apparentés à ceux divulgués par la présente demande, des compositions les contenant et adaptées à une application topique sur la peau et/ou le cuir chevelu, ainsi qu'un procédé de traitement cosmétique impliquant ces compositions. La qualité des composés principalement mise en avant dans cette demande est leur qualité d'agents desquamants.

20 De manière inattendue, il a été trouvé dans le cadre de l'invention que les composés de formule (I) limitent la différenciation des cellules épidermiques par induction de l'expression de GLUT-1 (transporteur de glucose actif). On maintient ainsi un pool basal de kératinocytes au stade de la prolifération. L'activité des transporteurs de glucose, en particulier GLUT-1, varie en fonction de l'état de prolifération /

25 différenciation des kératinocytes. Ils sont ainsi impliqués dans l'homéostasie épidermique. La modification de leur activité, en particulier par les composés de la présente invention, peut donc influencer sur le contrôle de l'équilibre prolifération / différenciation au cours du vieillissement.

Selon la présente invention, le terme « acyle » fait référence à un radical alkyle lié au reste du composé par une fonction cétone (C=O).

Selon la présente invention, le terme « alkyle » désigne un radical hydrocarboné saturé linéaire ayant plus particulièrement de 1 à 17, de préférence 1 à 10, atomes de carbone ou ramifié ayant plus particulièrement de 3 à 17, de préférence 3 à 10, atomes de carbone, ou un radical hydrocarboné insaturé linéaire ayant plus particulièrement de 2 à 17, de préférence 2 à 10, atomes de carbone ou ramifié ayant plus particulièrement de 3 à 17, de préférence 3 à 10, atomes de carbone. Parmi les radicaux alkyles saturés, on peut notamment citer les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle, n-heptyle et octyle. Les radicaux comportant 1 à 7 atomes de carbone sont particulièrement préférés. Les groupes méthyle et éthyle sont tout particulièrement préférés. Parmi les radicaux alkyles insaturés, on peut notamment citer les radicaux éthyléniques, comme par exemple les radicaux vinyle et 1,1-diméthylallyle.

15

Les sels organiques et/ou minéraux des composés de formule (I) peuvent être choisis parmi les sels métalliques, par exemple aluminium ( $\text{Al}^{3+}$ ), zinc ( $\text{Zn}^{2+}$ ), manganèse ( $\text{Mn}^{2+}$ ) ou cuivre ( $\text{Cu}^{2+}$ ), les sels alcalins, par exemple lithium ( $\text{Li}^+$ ), sodium ( $\text{Na}^+$ ) ou potassium ( $\text{K}^+$ ), ou alcalino-terreux, par exemple calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ou magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ). Il peut également s'agir de dérivés ammonium de formule  $\text{NH}_4^+$  ou de sels organiques tels que des ammoniums de formule  $\text{NHX}_3^+$ ,  $\text{NX}_3$  désignant une amine organique, les radicaux X étant identiques ou différents, deux ou trois radicaux X pouvant former deux à deux un cycle avec l'atome d'azote qui les porte ou  $\text{NX}_3$  pouvant désigner une amine aromatique. Les amines organiques sont par exemple des alkylamines, comme par exemple la méthylamine, la diméthylamine, la triméthylamine, la triéthylamine ou l'éthylamine, ou des hydroxyalkylamines, comme par exemple la 2-hydroxyéthylamine, la bis-(2-hydroxyéthyl)amine ou la tri-(2-hydroxyéthyl)amine, ou des cycloalkylamines, comme par exemple la bicyclohexylamine ou la glucamine, la pipéridine, ou des pyridines et analogues, par exemple la collidine, la quinine ou la quinoline, ou des acides aminés à caractère basique, comme par exemple la lysine ou l'arginine.

30

Dans le cas où les composés selon l'invention sont sous forme de sel, les cations se trouvent bien entendu en une quantité assurant l'électroneutralité des composés de formule (I).

Les sels minéraux des composés de formule (I) selon l'invention peuvent être  
5 avantageusement choisis parmi les sels métalliques  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  et  $\text{Zn}^{2+}$ , les sels alcalins  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  et les sels alcalino-terreux  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ .

Selon une autre variante, les sels organiques des composés de formule (I) selon l'invention peuvent être avantageusement choisis parmi les ammoniums, de préférence parmi les sels d'acides aminés à caractère basique comme par exemple la lysine ou  
10 l'arginine ou parmi les sels de diéthanolamine ou de triéthanolamine.

Les solvates acceptables des composés de formule (I) selon l'invention et/ou de leurs sels comprennent des solvates conventionnels tels que ceux formés lors de la dernière étape de préparation desdits composés, du fait de la présence de solvants. A  
15 titre d'exemples, on peut citer les solvates dus à la présence d'eau ou d'alcools linéaires ou ramifiés, ayant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, comme l'éthanol ou l'isopropanol.

Les composés de formule (I), leurs sels et leurs solvates selon l'invention  
20 peuvent présenter une liaison anomérique (substitution en position 6 du glucose) soit de type  $\alpha$ , soit de type  $\beta$ . Une forme préférée de l'invention concerne les composés de formule (I), leurs sels et leurs solvates selon l'invention qui présentent une liaison anomérique de type  $\beta$ .

25 Selon une forme préférée de l'invention, dans la formule (I) ci-dessus,  $\text{R}'$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement acyle ayant de 2 à 7, de préférence 2 à 5, atomes de carbone. Une forme encore préférée de l'invention concerne les composés de formule (I), leurs sels et leurs solvates, tels que  $\text{R}'$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement acyle saturé ayant de 2 à 5 atomes de carbone, en  
30 particulier un atome d'hydrogène ou un groupement acétyle.

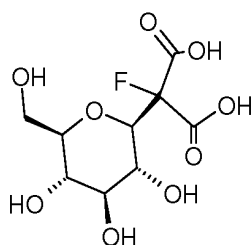
Selon une forme préférée de l'invention, dans la formule (I) ci-dessus, l'une au moins des, et avantageusement toutes les, conditions suivantes sont réunies :

- R' représente un atome d'hydrogène,
- le composé est sous forme acide, ou sous forme de sel de sodium Na<sup>+</sup>.

5

Une forme préférée de l'invention concerne ainsi les composés selon la formule (I) avantageusement choisis parmi :

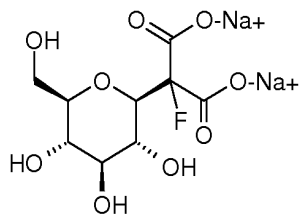
l'acide 2-fluoro 2-[(2R,3R,4S,5S,6R) 3,4,5-trihydroxy 6-(hydroxyméthyl)tétrahydro 2H-pyran 2-yl]malonique



10

, appelé composé **1** dans la présente invention,

le 2-fluoro 2-[(2R,3R,4S,5S,6R) 3,4,5-trihydroxy 6-(hydroxyméthyl)tétrahydro 2H-pyran 2-yl]malonate de sodium



, appelé composé **2** dans la présente invention, et leurs solvates.

15

Un autre objet de la présente invention concerne une composition comprenant, de préférence dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I), un de ses sels et/ou un de leurs solvates selon l'invention tel que décrit ci-dessus.

20

Les composés de formule (I), leurs sels et/ou leurs solvates selon l'invention ont donc des propriétés d'inducteurs de l'expression de GLUT-1. Ils sont notamment utiles comme agents pour lutter contre les signes du vieillissement, en particulier du vieillissement chronobiologique, de la peau et/ou ses annexes.

Par peau, on entend désigner dans le présent texte la peau, les muqueuses et/ou le cuir chevelu. Par annexes de la peau, on entend en particulier les phanères, c'est-à-dire les poils, les cils, les cheveux et/ou les ongles.

5           La présente invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (I), un de ses sels ou un de leurs solvates, pour la préparation d'une composition destinée à lutter contre les signes du vieillissement, en particulier du vieillissement chronobiologique, de la peau et/ou ses annexes. Elle concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-avant dans une  
10       composition cosmétique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, en tant qu'agent destiné à lutter contre les signes du vieillissement de la peau et/ou ses annexes.

          La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé ou d'une composition selon l'invention pour lutter contre les signes du vieillissement, en  
15       particulier du vieillissement chronobiologique, de la peau et/ou ses annexes.

          Les composés ou compositions selon l'invention sont notamment destinés à la correction de tous les désordres de ré-épithélialisation de la peau et/ou ses annexes.

20           Les composés ou compositions selon l'invention sont particulièrement adaptés pour lutter contre les signes du vieillissement chronobiologique de l'épiderme. Au cours du vieillissement chronobiologique, l'épaisseur de l'épiderme se réduit, les divisions cellulaires diminuant en nombre. En facilitant la multiplication cellulaire, en particulier des cellules de l'épiderme, on facilite sa régénération et la peau a un aspect plus jeune.

25           Les composés ou compositions selon l'invention sont notamment destinés à prévenir ou diminuer les rides et les ridules, et/ou l'amincissement de la peau et/ou l'aspect de peau molle et/ou flétrie. La présente invention concerne ainsi également l'utilisation d'au moins un composé selon l'invention dans une composition cosmétique  
30       pour prévenir ou diminuer les rides et les ridules, et/ou l'amincissement de la peau et/ou l'aspect de peau molle et/ou flétrie.

Selon un autre aspect de l'invention, les composés ou compositions selon l'invention sont destinés à lutter contre les signes du vieillissement des phanères. Les composés ou les compositions selon l'invention peuvent ainsi être utilisés pour diminuer et/ou prévenir la chute des cheveux, et/ou pour prévenir l'hétérogénéité du diamètre capillaire. La présente invention concerne ainsi également l'utilisation d'au moins un composé selon l'invention dans une composition cosmétique pour prévenir la chute des cheveux, et/ou pour prévenir l'hétérogénéité du diamètre capillaire.

Lesdits composés ou compositions sont notamment destinés au traitement ou à la prévention de l'alopecie. En effet, en favorisant, au niveau du follicule pileux, le maintien de kératinocytes en phase de prolifération, on contribue à la formation d'une tige pileuse et à son renouvellement. Au cours de l'alopecie, le vieillissement de toute la structure épithéliale du follicule pileux est constatée, avec notamment une diminution de la croissance et du diamètre de la tige pileuse, qu'elle soit liée directement à une altération fonctionnelle du renouvellement des cellules épithéliales liée au vieillissement de la structure, ou indirectement à un défaut d'oxygénation ou de nutrition, ou encore à une dégradation de la fonctionnalité des structures conjonctives de soutien de l'organe.

Selon un autre aspect de l'invention, les composés ou compositions selon l'invention sont utilisés pour lutter contre la déshydratation cutanée et/ou la sécheresse de l'épiderme. Les composés selon l'invention sont utilisés comme agents hydratants, dans des compositions destinées à favoriser la synthèse de NMF (natural moisturizing factor), élément constitutif de la fonction barrière et de l'hydratation de l'épiderme. Cette synthèse est favorisée par le biais de la production de lactate, qui est un constituant majeur du NMF.

La sécheresse cutanée peut être liée au vieillissement de la peau, et en être l'un des signes. Mais les composés ou compositions selon l'invention sont également utiles pour lutter contre les états de sécheresse constitutifs de la peau, pouvant exister physiologiquement chez un sujet, indépendamment de son âge. La présente invention concerne ainsi également l'utilisation d'au moins un composé selon l'invention dans une composition cosmétique pour lutter contre la déshydratation cutanée et/ou la sécheresse de l'épiderme.

Selon un autre mode de réalisation, les composés ou compositions selon l'invention sont destinés à traiter les troubles liés à une différenciation anormale de l'épiderme, tels que les hyperkératoses. Lesdits composés ou compositions peuvent aussi être destinés à traiter les troubles liés à une différenciation anormale de l'épiderme, tels que les hyperkératoses. La présente invention concerne ainsi également l'utilisation d'au moins un composé selon l'invention dans une composition cosmétique pour traiter les troubles liés à une différenciation anormale de l'épiderme.

Les compositions selon l'invention peuvent être des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, en particulier des compositions dermatologiques.

Par milieu physiologiquement acceptable, on entend un milieu compatible avec le corps humain et en particulier la peau et/ou ses annexes. Il s'agit notamment d'un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

La quantité de composé selon l'invention dans les compositions dépend de l'effet recherché et sera adaptée par l'homme du métier pour obtenir une stimulation de la prolifération ou une diminution de la différenciation des kératinocytes. A titre d'exemple, la quantité de composé selon l'invention peut varier de 0,0001% à 10%, et de préférence de 0,001% à 5%, en poids par rapport au poids total de la composition.

La composition selon l'invention peut être administrée par voie orale et/ou en particulier par voie topique sur la peau et/ou ses annexes.

Pour une administration par voie orale, la composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes adaptées, particulièrement sous forme d'une solution buvable, d'un comprimé, d'une gélule, d'une capsule ou encore d'un aliment nutritionnel ou d'un complément nutritionnel. Ladite composition comprend en outre au moins un excipient approprié adapté à l'administration orale.

Pour une administration par application topique sur la peau et/ou ses annexes, la composition selon l'invention comprend un support cosmétiquement acceptable et peut

se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une suspension ou d'une dispersion, par exemple une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou, mieux, des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin, comme produit de nettoyage, ou comme produit de maquillage.

De façon connue, la composition selon l'invention peut contenir les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les agents chélateurs, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, par exemple de 0,01% à 20% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules.

Lorsque la composition selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5% à 80% en poids, de préférence de 5% à 50%, du poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3% à 30% en poids, de préférence de 0,5% à 20%, du poids total de la composition.

Comme huiles utilisables dans les compositions selon l'invention, on peut citer les huiles minérales, les huiles d'origine végétale (huile d'abricot, huile de tournesol),

les huiles d'origine animale, les huiles de synthèse, les huiles siliconées et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire d'abeille).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans les compositions selon l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-40, le stéarate de PEG-100, les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle et le tristéarate de sorbitane.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyles (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

Selon un mode de réalisation avantageux, les compositions selon l'invention contiennent au moins un autre actif choisi parmi les filtres anti-UV, les agents hydratants, les dépigmentants, les agents anti-glycation, les inhibiteurs de NO synthase, les agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation, les agents stimulant la prolifération des fibroblastes et/ou des kératinocytes, les agents myorelaxants ou dermo-décontractants, les agents tenseurs, les agents anti-pollution ou anti-radicalaires, les agents anti-chute, les agents apaisants, les agents desquamants et les actifs sur le métabolisme énergétique des cellules.

La quantité de ces actifs additionnels peut varier dans une large mesure et est par exemple de  $10^{-6}$  à 20% en poids, notamment de 0,001% à 10%, par rapport au poids total de la composition.

Les agents stimulant la prolifération des fibroblastes utilisables dans la composition selon l'invention peuvent par exemple être choisis parmi les protéines ou polypeptides végétaux, extraits notamment du soja (par exemple un extrait de soja commercialisé par la société LSN sous la dénomination Eleseryl SH-VEG 8® ou commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Raffermin®), et les hormones végétales telles que les gibberellines et les cytokinines.

Les agents stimulant la prolifération des kératinocytes utilisables dans la composition selon l'invention comprennent notamment les rétinoïdes tels que le rétinol et ses esters, dont le palmitate de rétinyle, l'adénosine, l'acide cinnamique et ses dérivés, le lycopène et ses dérivés, le phloroglucinol, les extraits de tourteaux de noix commercialisés par la société GATTEFOSSE, et les extraits de *Solanum tuberosum* commercialisés par la société SEDERMA, certains monosaccharides comme par exemple le rhamnose, le mannose et le galactose.

Par « agent desquamant », on entend tout composé capable d'agir :

- soit directement sur la desquamation en favorisant l'exfoliation, tel que les  $\beta$ -hydroxyacides, en particulier l'acide salicylique et ses dérivés (dont l'acide n-octanoyl 5-salicylique) ; les  $\alpha$ -hydroxyacides, tels que les acides glycolique, citrique, lactique, tartrique, malique et mandélique ; l'urée ; l'acide gentisique ; les oligofucoses ; l'acide cinnamique ; l'extrait de *Saphora japonica* ; le resvératrol ;
- soit sur les enzymes impliquées dans la desquamation ou la dégradation des cornéodesmosomes, les glycosidases, la stratum corneum chymotryptic enzym (SCCE), voire d'autres protéases (trypsine, chymotrypsine-like). On peut citer les agents chélatants des sels minéraux : l'EDTA ; l'acide N-acyl-N,N',N' éthylène diaminetriacétique ; les composés aminosulfoniques et en particulier l'acide (N-2 hydroxyéthylpiperazine-N-2-éthane) sulfonique (HEPES) ; les dérivés de l'acide 2-oxothiazolidine-4-carboxylique (procystéine) ; les dérivés d'acides alpha aminés de type glycine (tels que décrits dans EP-0 852 949, ainsi que le diacétate de sodium de méthylglycine commercialisé par BASF sous la dénomination commerciale TRILON M) ; le miel ; les dérivés de sucres tels que l'O-octanoyl-6-D-maltose et la N-acétyl glucosamine.

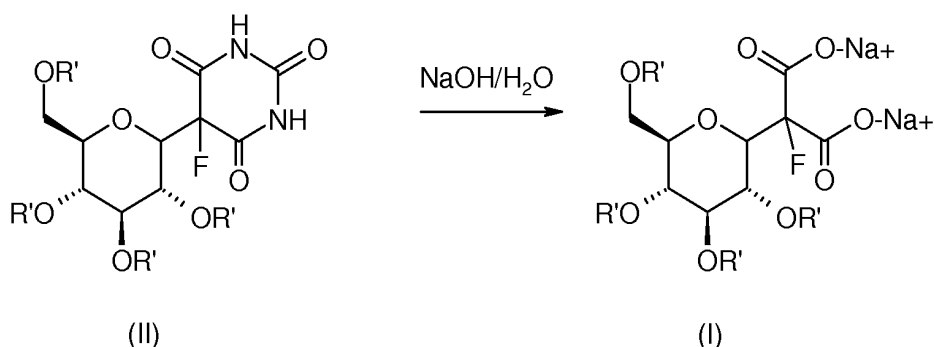
Comme autres agents desquamants utilisables dans la composition selon l'invention, on peut citer les oligofructoses, les extraits d'algue *Laminaria*, l'O-linoléyl-6D-glucose, l'acide (3-hydroxy-2pentylcyclopentyl)acétique, le trilactate de glycérol, la (S) carboxyméthylcystéine, les dérivés siliciés de salicylate comme dans le brevet EP 0 796 861, les sels d'acide 5-acyl salicylique, des actifs ayant des effets sur la transglutaminase comme dans le brevet EP 0 899 330, l'acide jasmonique et ses dérivés comme dans les demandes de brevet EP 1 333 022 et EP 1 333 021, Exfolactive® de

Silab (extrait de fleur de ficus opuntia indica), le Soypon O® de Kawaken fine chemicals (sodium cocoyl sarcosinate).

La présente invention concerne enfin un procédé de traitement cosmétique de la  
 5 peau et/ou ses annexes pour lutter contre les signes du vieillissement de la peau et/ou  
 ses annexes, caractérisé en ce qu'il comprend l'administration d'une composition  
 cosmétique comprenant au moins un composé répondant à la formule (I) tel que défini  
 précédemment, ou un de ses sels ou solvates. L'administration peut être réalisée par  
 exemple par voie orale ou topique.

10

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être synthétisés en  
 traitant les composés de formule (II) par une solution aqueuse basique, par exemple de  
 la soude. Dans ce cas, les produits sont obtenus sous forme de sels de sodium à partir  
 desquels il est aisé pour l'homme du métier d'obtenir les composés de formule (I) sous  
 15 leur forme acide.



La synthèse des composés de formule (II) est décrite dans la demande de brevet  
 FR2899464 de l'Oréal ainsi que dans une publication de M.A. Gonzales *et al.*  
 20 (*Carbohydrate Res.* **1986** 158, p53-66).

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture des  
 exemples qui suivent. Dans ces exemples, on se référera aux figures décrites ci-après.  
 Dans la présente demande, les pourcentages sont exprimés en poids, sauf mention  
 25 contraire.

## DESCRIPTION DES FIGURES

**Figure 1** : Immunodétection par fluorescence du transporteur GLUT-1 sur la paroi cellulaire de kératinocytes de culture (fluorescence rose). La présence du composé selon l'invention augmente significativement l'immunofluorescence, ce qui indique une expression nettement plus importante des transporteurs de glucose de type GLUT-1.

**Figure 2** : Immunodétection par Western Blot de la présence de la protéine GLUT-1 dans les extraits de kératinocytes en culture en présence du composé selon l'invention ; l'intensité de la bande noire montre que l'expression de GLUT-1 est supérieure à celle obtenue dans les conditions témoin.

## EXEMPLES

### Exemple 1 : Test d'activité

#### Description du modèle biologique :

- Type cellulaire : kératinocytes épidermiques humains normaux (NHEK) K<sub>074</sub>, utilisés au 3<sup>ème</sup> passage
- Conditions de culture : 37°C, 5% CO<sub>2</sub>
- Milieu de culture : Keratinocyte-SFM (Invitrogen 17005-034) complémenté avec Epidermal Growth Factor (EGF) 0.25 ng/mL, Extrait pituitaire (EP) 25 µg/mL (Invitrogen 3700015), Gentamycine 25 µg/mL (Sigma G1397).
- Milieu d'essai : Keratinocyte-SFM (Invitrogen 17005-034) complémenté avec Gentamycine 25 µg/mL (Sigma G1397).

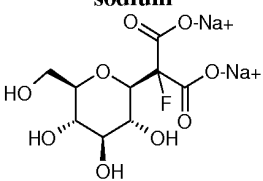
#### Description du test :

Les kératinocytes ont étéensemencés dans 2 séries de plaques 96 puits à forte densité (cellules à confluence, en différenciation). Après 24 heures d'incubation, le milieu de culture a été éliminé et remplacé par du milieu d'essai contenant ou non (témoin) les composés à l'essai ou les références et les cellules ont été incubées pendant 48h. Toutes les conditions expérimentales ont été réalisées en n=3. Après traitement, le milieu de

- culture a été éliminé et les cellules ont été rincées puis fixées par une solution de PBS contenant 4% de paraformaldéhyde pendant 30 minutes à température ambiante. Après élimination de la solution de fixation et rinçage des cellules, les cellules ont été perméabilisées pendant 10 minutes à température ambiante à l'aide d'une solution de
- 5 PBS contenant 0.1% de Triton X-100. Après élimination de la solution de perméabilisation, les sites de liaison non spécifiques ont été saturés par incubation 30 minutes à température ambiante dans un tampon PBS/Tween/lait. Après lavages, les transporteurs de glucose GLUT-1 ont été localisés à l'aide d'anticorps anti-GLUT-1 (anticorps polyclonal de lapin, AbCam 15309), pendant 1h à température ambiante.
- 10 L'anticorps anti-GLUT-1 a ensuite été révélé à l'aide d'un conjugué anti-immunoglobuline de lapin (GAR-alexa 568, invitrogen A11011).
- L'acquisition des images a été réalisée à l'aide de l'appareil InCell Analyzer™ 1000 (GE Healthcare). Des contrôles sans anticorps primaire (anticorps secondaire seul) ont été réalisés afin de régler les paramètres d'acquisition de la caméra. Pour chaque puits,
- 15 5 saisies d'images numérisées ont été réalisées.

#### Résultats du test :

| Traitement                                                                            | Concentration            | Moyenne      | esm  | n  | %<br>Témoin | p                |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------|------|----|-------------|------------------|
| <b>Témoin</b><br><b>30000 cellules/puits</b><br>(cellules en voie de différenciation) | -                        | <b>53177</b> | 1688 | 12 | <b>100</b>  | -                |
| <b>Contrôle</b><br><b>8000 cellules/puits</b><br>(cellules en voie de prolifération)  | -                        | <b>83208</b> | 1620 | 6  | <b>156</b>  | <b>p&lt;0,01</b> |
| <b>Acide rétinoïque</b>                                                               | <b>10<sup>-7</sup> M</b> | <b>64329</b> | 1075 | 3  | <b>121</b>  | <b>p&lt;0,01</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                |                |              |      |   |            |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|------|---|------------|------------------|
| <b>CaCl<sub>2</sub></b>                                                                                                                                                                                                        | <b>1,5 mM</b>  | <b>36968</b> | 4832 | 3 | <b>70</b>  | <i>p&lt;0,01</i> |
| <b>Référence : metformine</b>                                                                                                                                                                                                  | <b>0,4 mM</b>  | <b>61417</b> | 4160 | 3 | <b>115</b> | <i>p&gt;0,05</i> |
|                                                                                                                                                                                                                                | <b>2 mM</b>    | <b>82195</b> | 6591 | 3 | <b>155</b> | <i>p&lt;0,01</i> |
| <b>2-fluoro 2-<br/>[(2R,3R,4S,5S,6R) 3,4,5-<br/>trihydroxy 6-<br/>(hydroxyméthyl)tétrahydro<br/>2H-pyran 2-yl]malonate de<br/>sodium</b><br> | <b>0,08 mM</b> | <b>49762</b> | 2646 | 3 | <b>94</b>  | <i>p&gt;0,05</i> |
|                                                                                                                                                                                                                                | <b>0,4 mM</b>  | <b>66984</b> | 997  | 3 | <b>126</b> | <i>p&lt;0,01</i> |

## Exemple 2 : Induction de l'expression de GLUT-1 en présence d'un composé selon l'invention

### 5 Détection en immunofluorescence de l'expression de GLUT-1 :

Des kératinocytes ont été cultivés en monocouche en présence d'un composé choisi parmi les composés **1** et **2** selon l'invention (acide 2-fluoro 2-[(2R,3R,4S,5S,6R) 3,4,5-trihydroxy 6-(hydroxyméthyl)tétrahydro 2H-pyran 2-yl]malonique et 2-fluoro 2-[(2R,3R,4S,5S,6R) 3,4,5-trihydroxy 6-(hydroxyméthyl)tétrahydro 2H-pyran 2-yl]malonate de sodium) à des concentrations respectives de 0,5 mM et 1 mM.

Les résultats sont présentés sur la figure 1 en annexe. Le composé selon l'invention augmente le transport de glucose dans des kératinocytes. Cette augmentation est liée à une augmentation de l'expression de GLUT-1.

La présence du composé selon l'invention augmente significativement  
 15 l'immunofluorescence, ce qui indique une expression nettement plus importante des transporteurs de glucose de type GLUT-1.

Analyse, par Western Blot, de l'expression des GLUTs dans des kératinocytes en culture :

Les kératinocytes sont cultivés selon le protocole décrit dans l'exemple 1. Les  
 5 kératinocytes en prolifération sont prélevés à 1 jour de culture autocrine ; les  
 kératinocytes en différenciation sont prélevés à 6 jours de culture autocrine.

Les kératinocytes sont lysés dans un tampon triton (Hepes 20 mM, pH 7.6, NaF 20 mM,  
 KCl 30 mM, EDTA 1 mM, inhibiteurs de protéases et phosphatases, triton 1%). Les  
 protéines (15 µg/piste) sont séparées par gel SDS-Page 10% et transférées sur  
 10 membrane de PVDF. La saturation des sites est réalisée pendant 1h dans du TBS/Tween  
 0,1%/lait 5%. L'anticorps primaire est incubé pendant 1h dans le tampon de saturation  
 (Anti-Glucose Transporter-1, Human (rabbit) Calbiochem, réf 400060, 1/1000).  
 L'anticorps secondaire est incubé pendant 1 h (anticorps anti-rabbit/peroxydase Sigma  
 A-0545, 1/20000) dans du TBS/ Tween 0,1%. La révélation est réalisée à l'aide du kit  
 15 ECL (Roche).

Les résultats sont présentés sur la figure 2 en annexe. L'intensité de la bande noire  
 montre que l'expression de GLUT-1 est supérieure à celle obtenue dans les conditions  
 témoin.

20 **Exemple 3 : Synthèse des composés selon l'invention**

Les composés dont la synthèse est décrite ci-après ont été analysés par RMN et  
 spectrométrie de masse, les spectres obtenus sont conformes à ceux attendus pour les  
 composés.

25

Synthèse du composé 1: acide 2-fluoro 2-[(2R,3R,4S,5S,6R) 3,4,5-trihydroxy 6-  
 (hydroxyméthyl)tétrahydro 2H-pyran 2-yl]malonique

Dans un monocol de 250 ml sont introduits 5 g de Glucose, solubilisés dans 56 ml  
 d'eau. 4,33g d'acide 1,3 diméthylbarbiturique sont introduits et placés sous agitation.  
 30 NaHCO<sub>3</sub> est ajouté jusqu'à pH=7. Après neutralisation, le ballon est muni d'un  
 réfrigérant puis le milieu réactionnel est chauffé à T=80°C pendant 5 heures. La  
 réaction est suivie par CCM dans l'éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1)/MeOH(1). Le milieu réactionnel

est concentré à l'évaporateur rotatif puis repris dans de l'eau avant d'être reprecipité dans l'acétone. Le précipité (poudre) prend une couleur blanc/beige. Après une nuit au dessiccateur, 9,3g de produit sont obtenus soit un Rendement=98%.

- 5 2g du produit obtenu précédemment sont introduits dans un monocol de 100 ml et solubilisés dans 30 ml de DMF anhydre. Le ballon est placé sous circulation d'azote, sous agitation et est refroidi à 0°C grâce à un bain de glace (réaction probablement exothermique). Le sélectfluor est ensuite ajouté. La solution devient limpide au bout de 2/3 minutes. La réaction est suivie par CCM dans l'éluant (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8)/MeOH(2)). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation et à l'ambiante pendant une nuit. 20 ml d'eau sont ajoutés pour neutraliser l'excès de Sélectfluor. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à la pompe à palette et une séparation sur fritté de silice est effectuée dans l'éluant (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(9)/MeOH(1) – Rf=0,57). 1,77g de produit sont récupérés soit un rendement molaire de 83%.

- 15 890mg de produit obtenu précédemment sont introduit dans un ballon de 100ml et solubilisés dans l'eau. On ajoute ensuite 5,3 ml de soude 1M avec précaution à la seringue. L'agitation est maintenue à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (environ 45 minutes). Puis le mélange est acidifié avec du HCl 1M jusqu'à pH=1, et est concentré sous vide jusqu'à obtenir le brut réactionnel dans un minimum d'eau. Le produit est ensuite obtenu par précipitation par ajout d'acétone. On obtient 960mg du produit en présence d'urée (pureté molaire = 73% (RMN)).

- 25 Synthèse du composé 2: 2-fluoro 2-[(2R,3R,4S,5S,6R) 3,4,5-trihydroxy 6-(hydroxyméthyl)tétrahydro 2H-pyran 2-yl]malonate de sodium

- Dans un monocol de 250 ml sont introduits 5 g de Glucose, solubilisés dans 56 ml d'eau. 4,33g d'acide 1,3 diméthylbarbiturique sont introduits et placés sous agitation. NaHCO<sub>3</sub> est ajouté jusqu'à pH=7. Après neutralisation, le ballon est muni d'un réfrigérant puis le milieu réactionnel est chauffé à T=80°C pendant 5 heures. La réaction est suivie par CCM dans l'éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1)/MeOH(1). Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif puis repris dans de l'eau avant d'être reprecipité

dans l'acétone. Le précipité (poudre) prend une couleur blanc/beige. Après une nuit au dessiccateur, 9,3g de produit sont obtenus soit un rendement molaire de 98%.

2g du produit obtenu précédemment sont introduits dans un monocol de 100 ml et solubilisés dans 30 ml de DMF anhydre. Le ballon est placé sous circulation d'azote, sous agitation et est refroidi à 0°C grâce à un bain de glace (réaction probablement exothermique). Le sélectfluor est ensuite ajouté. La solution devient limpide au bout de 2/3 minutes. La réaction est suivie par CCM dans l'éluant (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8)/MeOH(2)). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à l'ambiante pendant une nuit. 20 ml d'eau sont ajoutés pour neutraliser l'excès de Sélectfluor. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à la pompe à palette et une séparation sur fritté de silice est effectuée dans l'éluant (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(9)/MeOH(1) – Rf=0,57). 1,77g de produit sont récupérés soit un rendement molaire de 83%.

Le produit obtenu précédemment est introduit dans un monocol et solubilisé dans l'eau. Une solution de soude 1M est ajoutée avec précaution à la seringue au milieu réactionnel. L'agitation est maintenue à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (environ 45 minutes). On évapore au maximum le milieu réactionnel sans aller à sec. Le sel de sodium est précipité par addition d'éthanol et d'acétone. Le précipité est filtré et lavé à l'acétone puis à l'éther diéthylique. Le suivi est réalisé par CCM en phase inverse (MeOH (8)/eau (2)). Le rendement molaire est de 90 %.

#### Exemple 4 : Compositions selon l'invention

- On prépare une crème de soin du visage de type émulsion huile-dans-eau comprenant (% en poids) :

|                                             |        |
|---------------------------------------------|--------|
| Composé <b>1</b> ou <b>2</b> de l'exemple 3 | 0,005% |
| Stéarate de glycérol                        | 2%     |
| Polysorbate 60 (Tween 60 de ICI)            | 1%     |
| Acide stéarique                             | 1,4%   |
| Triéthanolamine                             | 0,7%   |
| Carbomer                                    | 0,4%   |

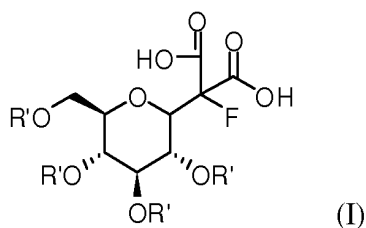
|   |                                      |          |
|---|--------------------------------------|----------|
|   | Fraction liquide du beurre de karité | 12%      |
|   | Perhydrosqualène                     | 12%      |
|   | Antioxydant                          | qs       |
|   | Parfum, conservateur                 | qs       |
| 5 | Eau                                  | qsp 100% |

- On prépare un gel anti-âge pour la peau comprenant (%en poids) :

|    |                                               |          |
|----|-----------------------------------------------|----------|
|    | Composé <b>1</b> ou <b>2</b> de l'exemple 3   | 2%       |
|    | Hydroxypropylcellulose (Klucel H de Hercules) | 1%       |
| 10 | Antioxydant                                   | qs       |
|    | Parfum, conservateur                          | qs       |
|    | Isopropanol                                   | 40%      |
|    | Eau                                           | qsp 100% |

## REVENDICATIONS

1- Composé selon la formule générale (I) :



5 dans laquelle R' représente :

- un atome d'hydrogène, ou
- un groupement acyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 2 à 18 atomes de carbone,

un de ses sels organiques et/ou minéraux, ou un de leurs solvates physiologiquement acceptable.

2- Composé selon la revendication 1, dans lequel l'une au moins des, et avantageusement toutes les, conditions suivantes sont réunies :

- R' représente un atome d'hydrogène,
- le composé est sous forme acide, ou sous forme de sel de sodium Na<sup>+</sup>.

3- Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'acide 2-fluoro 2-[(2R,3R,4S,5S,6R) 3,4,5-trihydroxy 6-(hydroxyméthyl)tétrahydro 2H-pyran 2-yl]malonique, le 2-fluoro 2-[(2R,3R,4S,5S,6R) 3,4,5-trihydroxy 6-(hydroxyméthyl)tétrahydro 2H-pyran 2-yl]malonate de sodium, et leurs solvates.

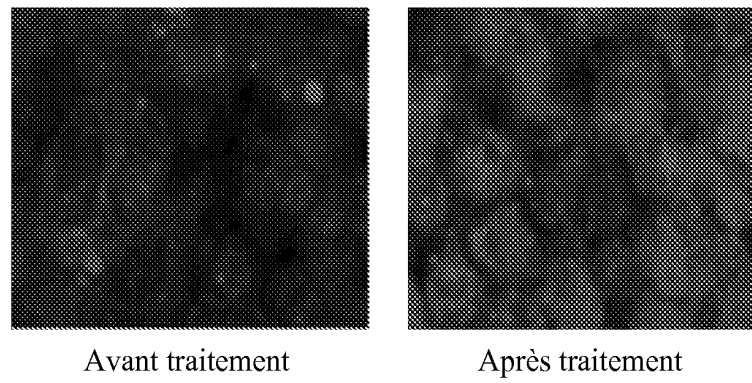
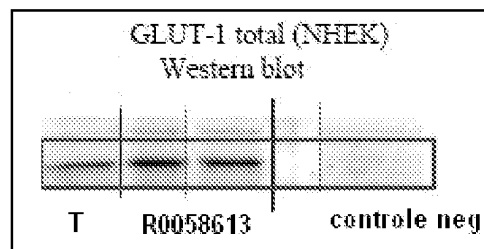
4- Composition comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable au moins un composé de formule (I) selon l'une des revendications précédentes.

5- Composition selon la revendication 4, pour lutter contre les signes du vieillissement de la peau et/ou ses annexes.

- 6- Composition selon la revendication 4, pour prévenir ou diminuer les rides et les ridules, et/ou l'amincissement de la peau et/ou l'aspect de peau molle et/ou flétrie.
- 7- Composition selon la revendication 4, pour diminuer et/ou prévenir la chute des cheveux, et/ou pour prévenir l'hétérogénéité du diamètre capillaire.
- 8- Composition selon la revendication 4, pour lutter contre la déshydratation cutanée et/ou la sécheresse de l'épiderme.
- 9- Composition selon la revendication 4, pour traiter les troubles liés à une différenciation anormale de l'épiderme.
- 10- Composition selon l'une des revendications 4 à 9, ladite composition étant destinée à une application topique sur la peau et/ou ses annexes.
- 11- Utilisation d'au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans une composition cosmétique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, en tant qu'agent destiné à lutter contre les signes du vieillissement de la peau et/ou ses annexes.
- 12- Utilisation selon la revendication 11 ou 12, pour prévenir et/ou diminuer les rides et les ridules, et/ou l'amincissement de la peau et/ou l'aspect de peau molle et/ou flétrie.
- 13- Utilisation selon la revendication 11 ou 12, pour diminuer et/ou prévenir la chute des cheveux, et/ou pour prévenir l'hétérogénéité du diamètre capillaire.
- 14- Utilisation selon la revendication 11 ou 12, pour lutter contre la déshydratation cutanée et/ou la sécheresse de l'épiderme.
- 15- Procédé de traitement cosmétique pour lutter contre les signes du vieillissement de la peau et/ou ses annexes, comprenant l'administration d'une composition

cosmétique comprenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

1/1

**Figure 1****Figure 2**



# **RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement  
national

FA 722586  
FR 0953688

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                   | Revendication(s)<br>concernée(s) | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes                |                                  |                                                                                                                                               |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | EP 1 466 590 A (OREAL [FR])<br>13 octobre 2004 (2004-10-13)<br>* le document en entier *<br>----- | 1-15                             | C07H7/02<br>A61K8/60<br>A61Q19/08<br>A61Q19/00<br>A61Q5/00<br><br><b>DOMAINES TECHNIQUES<br/>RECHERCHÉS (IPC)</b><br><br>A61K<br>A61Q<br>C07D |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                   | Examineur                        |                                                                                                                                               |
| 14 septembre 2009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                   | Klein, Didier                    |                                                                                                                                               |
| <p><b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/>           Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un<br/>           autre document de la même catégorie<br/>           A : arrière-plan technologique<br/>           O : divulgation non-écrite<br/>           P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/>           E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure<br/>           à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date<br/>           de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br/>           D : cité dans la demande<br/>           L : cité pour d'autres raisons<br/>           .....<br/>           &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |                                                                                                   |                                  |                                                                                                                                               |

